

Neurolisteriozė ir jos gydymas: literatūros apžvalga

P. Gudeikaitė*
J. Valaikienė**
R. Mameniškienė**

*Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas

**Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas,
Klinikinės medicinos instituto
Neurologijos centras

Santrauka. Tendencingai didėjantis sergamumas ir mirštamumas nuo neuroinvasinės listeriozės tiek Lietuvoje, tiek visoje Europoje reikalauja metodiško, standartizuoto gydymo ir greito reagavimo į sunkią ligonio būklę. *Listeria monocytogenes* – tai intraląstelinės aerobinės gramteigiamos bakterijos, galinčios sukelti invazyvią listeriozę, kuri dažniausiai pažeidžia centrinę nervų sistemą. Kliniškai neurolisteriozė dažniausiai pasireiškia meningoencefalitu, kuris siejamas su didžiausiu sunkių būklių ligonių mirštamumu. Imliausios rizikos grupės – naujagimiai, besilaukiančios moterys, vyresni nei 65 metų, sergantys lėtinėmis ligomis ar vartojantys imunosupresinius vaistus. Šiems asmenims įtarus ūmų meningitą, encefalitą ar meningoencefalitą, būtina pagalvoti, kad ligos sukėlėjas gali būti atspari cefalosporinams *Listeria monocytogenes*. Pirmaeiliam neurolisteriozės gydymui siūloma taikyti amoksicilino ir gentamicino derinį, o esant alergijai beta laktamams, juos keisti į kotrimoksazolį. Deksametazono skyrimas neurolisteriozės atveju didina mirštamumą. Straipsnyje apžvelgiama neuroinvasinės listeriozės klinikinis pasireiškimas, diagnostiniai kriterijai ir pateikiamos gydymo rekomendacijos.

Raktažodžiai: neurolisteriozė, *Listeria monocytogenes*, meningoencefalitas, encefalitas, gydymas.

ĮVADAS

Naujausios literatūros duomenimis, *Listeria monocytogenes* yra trečioji pagal dažnį infekcinio encefalito priežastis [1], antroji bakterinio infekcinio encefalito priežastis [2] ir trečioji pagal dažnį suaugusiųjų meningito priežastis [3]. Tai intraląstelinė bakterija, pasižyminti gebėjimu prasišverbti pro hematoencefalinį barjerą (angl. *blood-brain barrier*) ir sukelti gyvybei pavojingą centrinės nervų sistemos (CNS) uždegimą, vadinamą neuroinvasine listerioze arba neurolisterioze [1, 4]. Bakterijos į organizmą dažniausiai patenka per užkrėstą maistą ir sukelia listeriozę, dėl kurios mirštamumas siekia 20–30 % [5]. Sergančiųjų sunkiomis gretutinėmis ligomis mirštamumas nuo neuroinvasinės listeriozės yra 46 % [6], o kai kurių autorių duomenimis, viršija net 50 % [1]. Ši infekcija ypač pavojinga nėščioms moterims, naujagimiams, vyresniems ir imunosupresiniams asmenims [5, 7], tarp jų vartojantiems imunosupresinius vaistus, chemoterapiją ar biologinę terapiją,

gydant onkologines ar autoimunines ligas (pvz., išsėtinę sklerozę) [8–10]. Nustatyta, kad besilaukiančiai moteriai susirgus listerioze, net 80 % atvejų išrinka vaisiaus ar naujagimio komplikacijos [7]. Daugiausia pasitaiko sporadinių ligos atvejų, bet pasaulyje registruojami ir listeriozės protrūkiai. Europoje dažniausia jų priežastimi įvardytas „greitasis“ maistas (angl. *ready-to-eat food*): delikatesinė mėsa, rūkyta lašiša, minkštieji sūriai, melionai, šaldytas maistas, paruošti salotų mišiniai, sluoksniuoti sumuštiniai [11]. Dėl ilgo neuroinvasinės listeriozės inkubacinio periodo (daugumai ligonių jis trunka 11–28 dienas) [12] yra sudėtinga, kartais ir neįmanoma, identifikuoti maisto šaltinių, per kuriuos žmogus užsikrėtė [11, 13]. Listeriozė yra penktoji pagal dažnį antropozoonozė Europoje, pasižyminti didžiausiu mirštamumu [14]. Nustatyta, kad ir žmonės, ir gyvūnai gali būti asimptomiškai nešiotojai [15]. Lietuvoje ULAC statistikos duomenimis, 2010–2016 m. listeriozė diagnozuota 47 asmenims, iš kurių 9 (19 %) mirė [16].

Adresas:

Patricija Gudeikaitė
Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas
M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03101 Vilnius
El. paštas gudeikaitepatricija@gmail.com

KLINIKINIS PASIREIŠKIMAS IR DIAGNOZINIAI KRITERIJAI

Nustatyta, kad < 1 % asmenų yra besimptomiai listeriozės nešiotojai. Aprašomos trys pagrindinės klinikinės listerio-

zės formos: motinos-naujagimio infekcija, septicemija ir neurolisteriozė [17]. Dažniausiai neurolisteriozė pasireiškia meningoencefalitu (84 % atvejų), rečiau – meningitu be encefalito (13 %) [7, 18, 19] ar smegenų abscesu [17].

Infekcinis encefalitas (meningoencefalitas) apibrėžiamas kaip smegenų parenchimos uždegimas su neurologine disfunkcija [20]. Jis gali manifestuoti nespecifiniais simptomais (pvz., karščiavimu) ir neurologiniais bendraisiais ar židininiais simptomais. Tarptautinio encefalito diagnostikos konsensuso duomenimis, yra vienas didysis (privalomas) kriterijus (protinės būklės sutrikimas, apibūdinamas sutrikusiu (pažeistu) sąmoningumo lygiu, mieguistumu arba asmenybės pokyčiais, trunkantis 24 val., nesant kitos alternatyvios priežasties) ir šeši mažieji kriterijai encefalitui diagnozuoti: 1) karščiavimas 38 C, pasireiškęs 72 val. prieš (po) ligos pasireiškimą; 2) generalizuoti arba židininiai epilepsijos priepuoliai, kurie negali būti priskiriami prieš tai buviam epilepsiniam sindromui; 3) naujai atsiradusi neurologinė židininė simptomatika; 4) leukocitų skaičius likvoroje $> 5 \text{ mm}^3$; 5) galvos smegenų parenchimos pakitimai neurovizualiniuose tyrimuose, leidžiantys įtarti encefalitą; 6) pakitimai elektroencefalogramoje (EEG), leidžiantys įtarti encefalitą ir neturintys kito paaiškinimo [21]. Patvirtintas encefalitas diagnozuojamas, jeigu patologinio tyrimo metu patvirtinamas smegenų uždegimas (encefalitas) ir (arba) nustatyti patologiniai, mikrobiologiniai ar serologiniai ūmios infekcijos požymiai su konkrečiu mikroorganizmu bei jam būdinga encefalito klinika [20, 22]. Tikėtinas encefalitas (angl. *probable*) diagnozuojamas esant didžiajam kriterijui ir daugiau kaip 3 mažiesiems kriterijams, galimas encefalitas (angl. *possible*) – esant didžiajam ir dviems mažiesiems kriterijams. Suaugusiųjų (išskyrus nėščiųjų) invazyvi listeriozė dažniausiai pažeidžia CNS [23]. Listerijų sukulto meningoencefalito klinika varijuoja nuo silpnai išreikštos (karščiavimas, psichikos sutrikimai) iki cerebrinės komos [15]. Listeriozinis meningoencefalitas gali pasireikšti galvinių nervų pažeidimu, ataksija, hemiplegija, tremoru, kurtumu, traukulių priepuoliais [18].

Kartais neurolisteriozė susergera iki tol buvę sveiki imunokompetentiniai asmenys [7, 23]. Jiems išsivysto rombinių smegenų (smegenų kamieno ir smegenėlių) encefalitas (angl. *rhombencephalitis*). Viena iš dažniausių infekcinių jo priežasčių yra būtent *Listeria monocytogenes* [24, 25]. Šiai neurolisteriozės formai dažniausiai būdingos dvi fazės: pradžioje liga manifestuoja simptomais, panašiais į gripą (karščiavimu, galvos skausmu, pykinimu, vėmimu), paprastai trunkančiais keletą dienų, po to staiga pasireiškia nervų sistemos (VII, V, IX, X galvinių nervų, motorinių ar sensorinių laidų, smegenėlių, smegenų kamieno) pažeidimo simptomai. Magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) vaizduose matyti būdingi T2 ir FLAIR hiperintensiniai pakitimai smegenų kamieno ir smegenėlėse [24]. Nors ši neurolisteriozės forma pasitaiko daug rečiau, ji siejama su bloga prognoze [2].

Taip pat pasirodė pranešimų, kad vartojantys imunomoduliuojantį gydymą alemtuzumabu ir dimetilfumaratu (*dimethyl fumarate*, DMF) išsėtinės sklerozės eigai modi-

fikuoti susirgo neurolisterioziniu, rombinių smegenų encefalitu [8, 9, 26]. Manoma, kad DMF, mažindamas prouždegiminių citokinų ekspresiją virškinamojo trakto gleivinėje, joje mažina ir uždegiminį atsaką, todėl listerijos per žarnų gleivinę lengviau patenka į kraują [10].

GYDYMAS

Kadangi infekciniam encefalitui būdingas didžiulis mirštamumas ir invalidizacija, įtarus jį pagal minėtus diagnostinius kriterijus, būtina nedelsiant pradėti optimalų standartizuotą gydymą intensyvios priežiūros skyriuje (palatoje), užtikrinant gyvybinių funkcijų monitoravimą [1]. Antiinfekcinis gydymas prieš dažniausiai pasitaikančius sukėlėjus (*Herpes simplex virus* (HSV), *Varicella zoster virus* (VZV), *Listeria monocytogenes*) turi būti pradėtas iškart po kraujo pasėlių paėmimo ir, esant galimybei, po lumbalinės punkcijos atlikimo [31]. Pirmo pasirinkimo skubus empirinis gydymas yra intraveninis amoksicilinas 200 mg/kg/d, padalinant į 4–6 injekcijas, arba skiriant nuolatinę infuziją po pradinio 2 g boliuso į veną, ir intraveninis acikloviras 10 mg/kg/8 val. (dozė didinama iki 15 mg/kg/8 val., pastebėjus VZV būdingus odos bėrimus, esant nusilpusiam imunitetui, vaskulopatijos požymiams neurovizualiniuose tyrimuose) [1].

Per 24–48 val. identifikavus *Listeria monocytogenes* kraujyje (likvoroje), diagnozavus neurolisteriozę, gydymas koreguojamas (ekskludavus HSV ir VZV, acikloviras nutraukiamas). Jeigu, įtariant bakterinį meningoencefalitą, buvo skirtas deksametazonas, jis turi būti nutrauktas tuoj pat, nustačius *Listeria monocytogenes* – tarptautinio perspektyvinio multicentrinio tyrimo (MONALISA) duomenimis, deksametazono skyrimas patvirtintos listeriozės atveju susijęs su 4,6 karto padidėjusiu mirštamumu [7].

Listeria monocytogenes yra aerobinės gramteigiamos bakterijos, jautrios beta laktamams (išskyrus cefalosporinus), aminoglikozidams, kotrimoksazolio ir fluorokvino- lonų poveikiui. *Listeria monocytogenes in vitro* yra atsparios cefalosporinams, oksacilinui, nalidikso rūgščiai, fosfomicinui, linkozamidams ir kolistinui. *Listeria monocytogenes* gali vystytis ir makrofa- gų viduje, taip pagreitindamos bakterinės invazijos ir išsijimo procesus bei sumažindamos daugelio antibiotikų poveikį. Įrodyta, kad *in vitro* amoksicilinas turi didžiausią bakteriostatinį poveikį *Listeria monocytogenes*, bet yra neveiklus jai esant makrofa- gų viduje [27]. Kotrimoksazolis, vankomicinas ir moksifloksacinas pasižymi baktericidiniu poveikiu [28], stipriausią baktericidinį aktyvumą prieš intraląstelines bakterijas turi moksifloksacinas [29, 30].

Naujausios literatūros duomenimis, neuroinvazinės listeriozės pirmos eilės gydymui skiriamas amoksicilino ir gentamicino derinys [7, 20, 31]. Rekomenduojama skirti amoksiciliną 200 mg/kg/d, padalinant į 4–6 intravenines infuzijas (21 d.), ir gentamiciną 5–6 mg/kg/d, skiriant vieną 30 min. intraveninę infuziją (5 d.). Kai kurių autorių duomenimis, galima skirti nuolatinę amoksicilino infuziją

į veną, suleidžiant 2 g pradinę dozę per pirmąsias 30 min. [32]. Esant alergijai beta laktams, rekomenduojamas alternatyvus gydymas kotrimoksazoliu (80–100 mg/kg/d sulfametoksazolio) [1]. Taip pat aprašyti sėkmingi rombinių smegenų encefalito gydymo atvejai, taikant ilgalaikį gydymą intraveniniu meropenemu 2000 mg 3 kartus per dieną [25].

Amoksicilinas ir gentamicinas derinyje veikia sinergiškai ir sukuria stipriausią baktericidinį efektą prieš ekstraląstelines bakterijas. Tačiau prieš intramakrofagines bakterijas šis sinergetinis efektas nėra stipresnis, lyginant su amoksicilino monoterapija [30, 33]. Nustatyta, kad beta laktamų ir gentamicino subinhibicinės dozės mažina listeriolizino, vieno iš pagrindinių virulentiškumo veiksnių, sekreciją. Gyvūnėlių modelių tyrimų duomenimis, amoksicilino ir gentamicino derinys yra efektyvesnis už amoksicilino monoterapiją [34].

Kuo anksčiau nustatoma neurolisteriozės diagnozė, tuo geresnė prognozė [35]. Diagnozavus neurolisteriozė, gydymas amoksicilinu turi būti pradėtas kuo greičiau: retrospektyvinės studijos autoriai, analizavę 100 neurolisterioze sirgusių ligonių duomenis, nustatė, kad uždelstas gydymas buvo fatalinės išeities ir neurologinių komplikacijų prediktorius [36]. Pelegrin ir kiti, išanalizavę 59 ligonių su neurolisterioze duomenis, nustatė, kad nepriklausomas faktorius mirštamumo nuo neurolisteriozės rizikai yra netinkama pradinė antibiotikoterapija [37], nors ankstesnė perspektyvinė stebimoji 30 ligonių, sirgusių listerijų sukeltu meningitu, studija neparodė neteisingos pradinės antibiotikoterapijos įtakos mirtingumui [38].

Kai kurie autoriai abejoja aminoglikozido ir amoksicilino derinio klinikiniu efektyvumu, gydant neurolisteriozė. Manoma, kad aminoglikozidai gali būti nepakankamai veiksmingi dėl blogo patekimo į smegenų audinius ir cerebrospinalinį skystį, todėl neįvyksta sinergetinės sąveikos *in situ* su amoksicilinu [39].

Nedidelės apimties retrospektyvinio tyrimo autoriai padarė išvadas, kad amoksicilino ir gentamicino derinys, lyginant su amoksicilino monoterapija, nėra susijęs su geresniais rezultatais, netgi nustatyta daugiau pablogėjimo atvejų (4/7, lyginant su amoksicilino monoterapija – 1/15) [40]. Kito stebėjimo tyrimo autoriai (netaikydami statistinės analizės metodo) nenustatė amoksicilino ir gentamicino antibiotikoterapijos naudos 63 listerioze sergantiems pacientams [41]. Nėra duomenų, nurodančių, kada reikia taikyti moksifloksaciną. Vankomicino skyrimas taip pat nėra pagrįstas patikimais duomenimis. Nors šis antibiotikas laikomas alternatyviu amoksicilinui [42], jo skyrimas, gydant neuroinazinę listeriozė, nerekomenduotinas dėl registruotų komplikacijų. Aprašytas transplantuotų hemopoetinių ląstelių recipientas, kuriam išsivystė listerinė bakteriemija: atsakas į empirinę vankomicino antibiotikoterapiją buvo neigiamas, rastos vankomicinui rezistentiškos *Listeria grayi* bakterijos; bakteriemija suvaldyta, vankomiciną pakeitus ampicilinu [43]. Neseniai užfiksuotas linezolido veiksmingumas [44], tačiau šio antibiotiko naudai pagrįsti taip pat trūksta duomenų [1].

Prancūzijos kohortinio MONALISA tyrimo metu nustatyta, kad beta laktamų (pvz., amoksicilino, kuris Europoje prieinamas intravenine forma), trimetoprimo ir sulfametoksazolio (TMP-SMX) bei aminoglikozidų antibiotikoterapija yra susijusi su sumažėjusiu trijų mėnesių mirštamumu (šansų santykis (angl. *odds ratio*, OR) beta laktams: 0,10; 95 % CI 0,04–0,26; OR TMP-SMX: 0,49; 95 % CI 0,26–0,92; OR aminoglikozidams: 0,60; 95 % CI 0,38–0,94) [7]. Esant inkstų funkcijos nepakankamumui arba vartojant nefrotoksinius vaistus, tokius kaip ciklosporinas, aminoglikozidai neskiriami.

Ligoniams, gydomiems imunosupresiniais vaistais (pvz., dėl tam tikro organo transplantacijos), rekomenduojama mažinti jų dozes, nors daugeliu atvejų neuroinvasi vi listeriozė imunosupresuotiems buvo sėkmingai išgydyta, nekeičiant imunosupresinių vaistų dozių [45].

Taigi, nors, praktinio pritaikymo ir atliktų mikrobiologinių tyrimų duomenimis, neuroinvasi vi listeriozei gydyti pripažinta amoksicilino ir gentamicino antibiotikoterapija šiuo metu laikoma „aukso standartu“, tačiau jos pranašumas, lyginant su amoksicilino monoterapija, turi būti grindžiamas tolesniais tyrimais. Amoksicilino ir kotrimoksazolio derinys taip pat pasiūlytas neuroinvasi vi listeriozei gydyti [1].

Atsakas į antibiotikoterapiją, sergant neuroinvasi vi listerioze, turi būti nuolat monitoruojamas, matuojant temperatūrą, stebint klinikinius požymius ir simptomus. Pacientams, kuriems lieka nuolatinis karščiavimas arba pasireiškia klinikiniai požymiai bei simptomai, rodantys, kad atsakas į gydymą yra silpnas, turi būti kartojami kraujo pasėliai, juosmeninė punkcija, MRT. Po antibiotikų kurso pacientas turi būti stebimas dėl ligos recidyvo.

Pastaruoju metu nemažai dėmesio skiriama listeriozės profilaktikai, rekomenduojant vengti gyvulinės ar augalinės kilmės maisto, kuris potencialiai galėtų būti užkrėstas listeriozės bakterijomis, t. y. laikytis „belisterinės dietos“ (angl. *Listeria-free diet*), maisto higienos, koreguoti mitybos įgūdžius. Ypač į tai turėtų atkreipti dėmesį vyresnio amžiaus asmenys, nėščiosios, sergantieji lėtinėmis inkstų, kepenų, kasos ligomis, onkologinėmis ir autoimuninėmis ligomis bei asmenys, vartojantys imunosupresinius vaistus.

IŠVADOS

1. Esant didėjančiam sergamumui listerioze Lietuvoje ir Europoje, vyresniems asmenims, besilaukiančioms moterims, ligoniams, sergantiems lėtinėmis onkologinėmis ir autoimuninėmis ligomis, įtariant ūmią neuroinfekciją, reikia turėti omenyje, kad ligos sukėlėjas gali būti *Listeria monocytogenes* bakterija, neįautri cefalosporinams.
2. Neurolisteriozė dažniausiai pasireiškia meningoencefalitu vyresniems ir imunosupresiniams asmenims; imunokompetentiniams asmenims pasitaiko retai, bifazinės eigos rombinių smegenų encefalitu, ir pasižymi dideliu mirštamumu ir invalidizacija.

3. Patvirtinus neurolisteriozę, būtinas neatidėliotinas gydymas amoksicilino ir gentamicino deriniu. Penicilinui alergiškiems ligoniams skiriamas alternatyvus gydymas kotrimoksazoliu.
4. Gydymo efektyvumas turi būti monitoruojamas ne tik ligos metu, bet ir po antibiotikų kurso dėl galimo ligos recidyvo, stebint ligonio temperatūros pokyčius, klinikiškus požymius ir simptomus.

Literatūra

1. Goulenok T, Buzelė R, Duval X, et al. Management of adult infectious encephalitis in metropolitan France. *Med Mal Infect* 2017; 47(3): 206–20. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2017.01.006>
2. Mailles A, Stahl J. Infectious encephalitis in France in 2007: a national prospective study. *Clin Infect Dis* 2009; 49(12): 1838–47. <https://doi.org/10.1086/648419>
3. Van de Beek D, Cabellos C, Dzapova O, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22: S37–62. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.01.007>
4. Ghosh P, Higgins DE. *Listeria monocytogenes* infection of the brain. *J Vis Exp* 2018; 140: e58723. <https://doi.org/10.3791/58723>
5. Radoshevich L, Cossart P. *Listeria monocytogenes*: towards a complete picture of its physiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 2018; 16(1): 32–46. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.126>
6. Fillatre P, Crabol Y, Morand P. Infectious encephalitis: management without etiological diagnosis 48 hours after onset. *Med Mal Infect* 2017; 47(3): 236–51. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2017.02.004>
7. Charlier C, Perrodeau É, Leclercq A, et al; MONALISA study group. Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2017; 17(5): 510–9. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30521-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30521-7)
8. Rau D, Lang M, Harth A, et al. *Listeria* meningitis complicating alemtuzumab treatment in multiple sclerosis – report of two cases. *Int J Mol Sci* 2015; 16(7): 14669–76. <https://doi.org/10.3390/ijms160714669>
9. Ruggieri S, Logoteta A, Martini G, et al. *Listeria monocytogenes*-induced rhombencephalitis in a patient with multiple sclerosis treated with dimethyl fumarate. *JAMA Neurol* 2018; 75(6): 762–3. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.0368>
10. Casili G, Cordaro M, Impellizzeri D, et al. Dimethyl fumarate reduces inflammatory responses in experimental colitis. *J Crohns Colitis* 2016; 10(4): 472–83. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv231>
11. Boqvist S, Söderqvist K, Vågsholm I. Food safety challenges and One Health within Europe. *Acta Vet Scand* 2018; 60: 1. <https://doi.org/10.1186/s13028-017-0355-3>
12. Dalton CB, Austin CC, Sobel J, et al. An outbreak of gastroenteritis and fever due to *Listeria monocytogenes* in milk. *N Engl J Med* 1997; 336: 100–6. <https://doi.org/10.1056/NEJM199701093360204>
13. McLauchlin J. The relationship between *Listeria* and listeriosis. *Food Control* 1996; 7(4–5): 187–93. [https://doi.org/10.1016/S0956-7135\(96\)00038-2](https://doi.org/10.1016/S0956-7135(96)00038-2)
14. European Food Safety Authority, European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2015. *EFSA Journal* 2016; 14(12): e04634. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4634>
15. Lorber B. *Listeria monocytogenes*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010; 2707.
16. ULAC. Lietuvoje padaugėjo susirgimų listerioze. 2017. <http://www.ulac.lt/naujienos/pranesimai-spaudai/lietuvoje-padaugejo-susirgimu-listerioze>
17. Charlier C, Poirée S, Delavaud C, et al; MONALISA Study Group. Imaging of human neurolisteriosis: a prospective study of 71 cases. *Clin Infect Dis* 2018; 67(9): 1419–26. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy449>
18. 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(5): 313–36. <https://doi.org/10.1097/00005792-199809000-00002>
19. Koopmans MM, Brouwer MC, Bijlsma MW, et al. *Listeria monocytogenes* sequence type 6 and increased rate of unfavorable outcome in meningitis: epidemiologic cohort study. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 247. <https://doi.org/10.1093/cid/cit250>
20. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 47(3): 303–27. <https://doi.org/10.1086/589747>
21. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, et al; International Encephalitis Consortium. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis* 2013; 57(8): 1114–28. <https://doi.org/10.1093/cid/cit458>
22. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis* 2010; 10(12): 835–44. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70222-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70222-X)
23. Antal EA, Dietrichs E, Løberg EM, et al. Brain stem encephalitis in listeriosis. *Scand J Infect Dis* 2005; 37(3): 190–4. <https://doi.org/10.1080/00365540410020938>
24. Mansbridge CT, Grecu I, Li Voon Chong JS, et al. Two cases of *Listeria* rhombencephalitis. *ID Cases* 2018; 11: 22–5. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2017.12.002>
25. Karlsson WK, Harboe ZB, Roed C, et al. Early trigeminal nerve involvement in *Listeria monocytogenes* rhombencephalitis: case series and systematic review. *J Neurol* 2017; 264(9): 1875–84. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8572-2>
26. Holmøy T, von der Lippe H, Leegaard TM. *Listeria monocytogenes* infection associated with alemtuzumab – a case for better preventive strategies. *BMC Neurol* 2017; 17(1): 65. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0848-8>
27. Hof H. An update on the medical management of listeriosis. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5(8): 1727–35. <https://doi.org/10.1517/14656566.5.8.1727>
28. Grayo S, Join-Lambert O, Desroches MC, et al. Comparison of the in vitro efficacies of moxifloxacin and amoxicillin against *Listeria monocytogenes*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52(5): 1697–702. <https://doi.org/10.1128/AAC.01211-07>
29. Carryn S, Van Bambeke F, Mingéot-Leclercq MP, et al. Activity of beta-lactams (ampicillin, meropenem), gentamicin, azithromycin and moxifloxacin against intracellular *Listeria monocytogenes* in a 24h THP-1 human macrophage model.

- J Antimicrob Chemother 2003; 51(4): 1051–2. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg189>
30. Carryn S, Van Bambeke F, Mingeot-Leclercq MP, et al. Comparative intracellular (THP-1 macrophage) and extracellular activities of beta-lactams, azithromycin, gentamicin, and fluoroquinolones against *Listeria monocytogenes* at clinically relevant concentrations. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(7): 2095–103. <https://doi.org/10.1128/AAC.46.7.2095-2103.2002>
 31. Société de pathologie infectieuse de langue française. [17th Consensus conference. Consensus conference on bacterial meningitis. Short text]. *Med Mal Infect* 2009; 39(3): 175–86.
 32. Sinner SW, Tunkel AR. Antimicrobial agents in the treatment of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 2004; 18(3): 581–602 [ix]. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2004.04.005>
 33. MacGowan AP, Holt HA, Reeves DS. In vitro synergy testing of nine antimicrobial combinations against *Listeria monocytogenes*. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25(4): 561–6. <https://doi.org/10.1093/jac/25.4.561>
 34. Nichterlein T, Domann E, Kretschmar M, et al. Sub-inhibitory concentrations of beta-lactams and other cell-wall antibiotics inhibit listeriolysin production by *Listeria monocytogenes*. *Int J Antimicrob Agents* 1996; 7(1): 75–81. [https://doi.org/10.1016/0924-8579\(96\)00014-3](https://doi.org/10.1016/0924-8579(96)00014-3)
 35. Bartt R. *Listeria* and atypical presentations of *Listeria* in the central nervous system. *Semin Neurol* 2000; 20(3): 361–73. <https://doi.org/10.1055/s-2000-9398>
 36. Arslan F, Meynet E, Sunbul M, et al. The clinical features, diagnosis, treatment, and prognosis of neuroinvasive listeriosis: a multinational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34(6): 1213–21. <https://doi.org/10.1007/s10096-015-2346-5>
 37. Pelegrin I, Moragas M, Suarez C, et al. *Listeria monocytogenes* meningoencephalitis in adults: analysis of factors related to unfavourable outcome. *Infection* 2014; 42(5): 817–27. <https://doi.org/10.1007/s15010-014-0636-y>
 38. Brouwer MC, van de Beek D, Heckenberg SG, et al. Community-acquired *Listeria monocytogenes* meningitis in adults. *Clin Infect Dis* 2006; 43(10): 1233–8. <https://doi.org/10.1086/508462>
 39. Temple ME, Nahata MC. Treatment of listeriosis. *Ann Pharmacother* 2000; 34(5): 656–61. <https://doi.org/10.1345/aph.19315>
 40. Merle-Melet M, Dossou-Gbete L, Maurer P, et al. Is amoxicillin-cotrimoxazole the most appropriate antibiotic regimen for listeria meningoencephalitis? Review of 22 cases and the literature. *J Infect* 1996; 33(2): 79–85. [https://doi.org/10.1016/S0163-4453\(96\)92929-1](https://doi.org/10.1016/S0163-4453(96)92929-1)
 41. Choutet P, Besnier JM, Hurtault S, et al. Neuromeningeal listeriosis in adults, excluding pregnancy. Prognosis and development of neurologic manifestations. Retrospective study of 63 cases. *Presse Med* 1987; 16(18): 885–8.
 42. Cherubin CE, Appleman MD, Heseltine PN, et al. Epidemiological spectrum and current treatment of listeriosis. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 1108. <https://doi.org/10.1093/clinids/13.6.1108>
 43. Salimnia H, Patel D, Lephart PR, et al. *Listeria grayi*: vancomycin-resistant, gram-positive rod causing bacteremia in a stem cell transplant recipient. *Transpl Infect Dis* 2010; 12: 526. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2010.00539.x>
 44. Morosi S, Francisci D, Baldelli F. A case of rhombencephalitis caused by *Listeria monocytogenes* successfully treated with linezolid. *J Infect* 2006; 52(3): e73–5. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2005.06.012>
 45. Watson GW, Fuller TJ, Elms J, et al. *Listeria cerebritis*: relapse of infection in renal transplant patients. *Arch Intern Med* 1978; 138: 83. <https://doi.org/10.1001/archinte.1978.03630250053018>

P. Gudeikaitė, J. Valaikienė, R. Mameniškienė

TREATMENT OF NEURO-INVASIVE LISTERIOSIS: AN OVERVIEW

Summary

Increasing mortality and morbidity rates of neurolisteriosis in Lithuania and Europe require methodological standardized treatment and a rapid response to the patient's serious condition. *Listeria monocytogenes* is an aerobic gram-positive bacillus that can cause invasive listeriosis in humans, which most commonly affects the central nervous system. Clinically, neurolisteriosis occurs as meningoencephalitis, which is associated with the highest mortality rate in patients with severe conditions. The most at-risk populations are pregnant women, neonates, people over 65 years of age, and patients with chronic diseases or using immunosuppressive drugs. In case of suspected acute meningitis, encephalitis or meningoencephalitis in these individuals, it must be considered that the pathogen can be *Listeria monocytogenes*, which is resistant to the therapy of cephalosporins. First-line recommended therapy is a combination of amoxicillin and gentamicin intravenously. If the patient is allergic to beta-lactams, therapy of co-trimoxazole is recommended. The administration of dexamethasone against neurolisteriosis increases mortality rate. The article reviews the clinical manifestation and diagnostic criteria of neuroinvasive listeriosis and provides treatment recommendations.

Keywords: neurolisteriosis, *Listeria monocytogenes*, meningoencephalitis, encephalitis, treatment.

Gauta:
2018 11 27

Priimta spaudai:
2018 12 15