

Tatjana Lejko Zupanc<sup>1</sup>

## Bruceloza

### *Brucellosis*

#### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: bruceloza, zoonoza, klinična slika, diagnoza, zdravljenje

Bruceloza je zoonoza, razširjena po vsem svetu. Gostitelji bakterije so številne živali – govedo, svinje, ovce, koze, psi, podgane. Kužna so tkiva, kri, seč, izločki spolovil, mrtvo-rojen plod, še posebno posteljica, in mleko živali. Okužbo pri človeku povzroči predvsem *Brucella melitensis*, patogene pa so še *Brucella abortus*, *Brucella suis*, *Brucella canis* in *Brucella ovis*. V Sloveniji je okužba izjemno redka in je praviloma vnesena iz drugih držav. Bruceloza običajno poteka akutno ali subakutno z vročino, ki je lahko stalna, redno ponavljajoča se ali pa se pojavlja neredno. Ostali simptomi so obilno znojenje, utrujenost, izguba apetita, hujšanje, glavobol, bolečine v sklepih in mišicah. Pri zapleteni brucelozi so prizadeti osrednje živčevje, hrbtenica, srce in moda. Nevrobruceloza in endokarditis sta najpogostejša vzroka smrti zaradi okužbe z brucelo. Kronična bruceloza pogosto poteka z nespecifičnimi simptomi in znaki ter jo je težko prepoznati. Za diagnozo je zelo pomembna epidemiološka anamneza – bivanje v endemskih področjih, uživanje nepasteriziranega mleka in mlečnih izdelkov iz nepasteriziranega mleka ter tesen kontakt z okuženimi živalmi. Diagnozo postavimo z mikrobiološkim dokazom – s kulturo, serološko ali molekularno z verižno reakcijo s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR). Nezapletene primere bruceloze zdravimo z doksiciklinom skupaj z enim od aminoglikozidov dva do tri tedne. Druga možnost zdravljenja je z rifampinom in doksiciklinom šest tednov. Za zdravljenje zapletene bruceloze običajno uporabljamo kombinacije treh antibiotikov: rifampicina, trimetoprima/sulfametoksazola in doksiciklina tri do šest mesecev.

#### ABSTRACT

KEY WORDS: brucellosis, zoonosis, clinical picture, diagnosis, therapy

Brucellosis is a zoonotic disease and is spread worldwide. The bacterium hosts are animals – cattle, pigs, sheep, goats, dogs, rats. Infection is carried through tissue, blood, urine, genital secretions, and products of stillbirth, especially the placenta and animal milk. Human infection is mainly caused by *Brucella melitensis*, but infections with *Brucella abortus*, *Brucella suis*, *Brucella canis*, and *Brucella ovis* are also possible. In Slovenia, the infection is extremely rare and is generally introduced from other countries. Clinical course of brucellosis is usually acute or subacute with a fever, which may be continuous, intermittent, or irregular. Other symptoms include profuse sweating, fatigue, loss of appetite, weight loss, headache, joint and muscle pain. In complicated brucellosis, the central

<sup>1</sup> Doc. dr. Tatjana Lejko Zupanc, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana; tatjana.lejko@kclj.si

nervous system, spine, heart and testicles are affected. Neurobrucellosis and endocarditis are the most common causes of death from brucella infection. In chronic brucellosis the symptoms are nonspecific and the disease is often not recognized. Epidemiological history is the most important clue for diagnosis – staying in areas with brucellosis, consumption of unpasteurized milk and milk products and close contact with infected animals. Diagnosis is confirmed with a microbiological culture, serologically or with a polymerase chain reaction. Uncomplicated cases of brucellosis are treated with a two to three week course of doxycycline in combination with one of the aminoglycosides. Alternative treatment is six weeks of rifampin and doxycycline. For the treatment of complicated brucellosis, combinations of three antibiotics are commonly used: rifampicin, trimethoprim/sulfamethoxazole and doxycycline for three to six months.

## UVOD

Bruceloza je bolezen, s katero se v Sloveniji redko srečamo. Ker pa so področja, kjer je bruceloza še aktivna, blizu naših meja, moramo bolezen upoštevati pri diferencialni diagnostiki nekaterih drugih stanj pri ljudeh z možno epidemiološko povezavo.

## BAKTERIJA

Bruceloza je zoonoza, razširjena po vsem svetu. Brucele so majhni aerobni po Gramu negativni kokobacili. Občutljive so na sončno svetlobo, ionizirajoče sevanje in toploto. Pri človeku lahko povzročijo bolezen štiri vrste brucel, od katerih je vsaka prilagojena na svojega osnovnega živalskega gostitelja. Večino okužb pri človeku povzroča *Brucella melitensis*, katere osnovni živalski gostitelji so drobnica (ovce in koze) ter kamele. Druge brucele so še *Brucella abortus* (govedo), *Brucella suis* (domači in divji prašiči) in *Brucella canis* (pes). Brucele pri svojih živalskih gostiteljih večinoma ne povzročajo bolezni. Okužene živali izločajo bacile v genitalnem izločku, mleku in seču. Kužna so tudi tkiva, kri, mrtvorojen plod, še posebej posteljica. Pri živalih je okužba kronična in traja vse življenje.

Človek se okuži:

- z uživanjem toplotno neobdelanega mleka ali mesa okužene živali, kar je najpogostejši način prenosa,

- skozi poškodovano kožo (npr. rano, vreznino),
- z vdihavanjem in
- prek očesne veznice.

Z neposrednim stikom z okuženo živaljo, njenimi izločki ali tkivi se okužijo predvsem mesarji, kmetje, veterinarji in lovci. Ker se brucele z lahkoto širijo po zraku, so možne okužbe laboratorijskih delavcev, in sicer predvsem preko dihal in očesne veznice. Redki načini prenosa so spolni prenos, prenos z okužene matere na otroka med porodom ali z materinim mlekom, s presaditvijo organov ali transfuzijo krvi (1).

## EPIDEMIOLOGIJA

Globalno breme bruceloze pri človeku ostaja ogromno. Svetovna zdravstvena organizacija ocenjuje, da letno zbolijo vsaj pol milijona ljudi, dejanska incidenca pa naj bi bila še od 10- do 15-krat večja. V državah, kjer izvajajo cepljenje domačih živali in dosledno pasterizacijo mleka, se je letno število primerov izrazito zmanjšalo. V ZDA prijavijo le še do 100 primerov letno, od tega jih je 60 % prijavljenih v Kaliforniji in Teksasu ter so neposredna posledica uporabe uvoženih nepasteriziranih mlečnih izdelkov iz Mehike (2). Bolezen je endemična na področju Bližnjega vzhoda, Mediterana, Južne Azije in Južne Amerike. V Evropi je bilo

leta 2016 prijavljenih 534 potrjenih primerov bruceloze. Devet držav ni imelo primerov bruceloze, Italija in Grčija pa najvišje število (62 % vseh prijavljenih primerov). Slovenija je že vrsto let priznana kot država brez bruceloze. Primeri pri človeku so v Sloveniji zelo redki in so praviloma vsi uvoženi (3).

Poleg stika z živalmi in uživanja okuženih živalskih proizvodov je možen tudi laboratorijski prenos brucele. V leta 2013 objavljenem pregledu 28 poročil o laboratorijsko pridobljeni brucelozi so našli 167 potencialno izpostavljenih laboratorijskih delavcev, med katerimi je bilo 71 laboratorijsko pridobljenih bruceloz. Dodatno so identificirali še devet poročil s 186 primeri laboratorijske okužbe. Po analizi posameznih primerov so ugotovili, da je bila izpostavljenost bruceli le v 11 % posledica nesreče v laboratoriju, v 88 % primerov je bila izpostavljenost posledica aerosolizacije organizmov med rutinskimi identifikacijskimi postopki, le v 1 % okoliščine niso bile znane. Glavna povzročiteljica je bila *B. melitensis* v 80 % (135/167). Stopnjo tveganja so ocenili po priporočilih Centra za nadzor in preprečevanje bolezní (angl. *Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) (4). Tveganje za pojav bruceloze je bilo desetkrat večje, če so bili delavci izpostavljeni velikemu tveganju, in značilno manjše, če so laboratorijski delavci dobili protimikrobno zaščito (5).

## KLINIČNA SLIKA BRUCELOZE

Brucelozo nekateri imenujejo tudi veliki imitator, saj posnema številne klinične slike. Poglavitni znaki in simptomi so odvisni od prizadetosti posameznih organskih sistemov. Vročina, običajno z mrzlico, je najpogostejši simptom in znak bruceloze in se pojavlja v 80–100 % primerov. Vročina je lahko redno ponavljajoča se pri 60 % bolnikov z akutno in kronično brucelozo in nihajoča pri 60 % bolnikov s subakutno brucelozo. Ob vročini lahko ugotovimo relativno bradikardijo. Vročina neznanega izvora

(angl. *fever of unknown origin*, FUI) je pogosta začetna diagnoza pri bolnikih na območjih z nizko pojavnostjo bruceloze (6). Pogosti so sistemski simptomi, npr. anoreksija, astenija, utrujenost, šibkost in slabo počutje ter izguba teže. Prav tako so pogosti tudi simptomi s strani kostno-mišičnega sistema, in sicer bolečine v sklepih, spodnjem delu hrbta, hrbtenici ter otekanje sklepov. Ti simptomi prizadenejo kar 55–80 % bolnikov. Bolečine v sklepih so lahko generalizirane ali lokalizirane z nagnjenostjo za prizadetost sakro-iliakalnih sklepov. Akutno vnetje zgolj enega sklepa je redkejše. Nevropsihiatrični simptomi bruceloze so pogosti kljub redki neposredni prizadetosti osrednjega živčnega sistema. Bolniki tožijo za glavobolom, depresijo in utrujenostjo. Pogoste so prebavne težave in bolečine v trebuhu, zaprtje, driska in bruhanje. Poročali so tudi o genitourinarnih okužbah z brucelami: orhitis, okužbe sečil in glomerulonefritis. Redko pride do akutne ledvične odpovedi (1).

Pri zapleteni brucelozi so prizadeti osrednje živčevje, hrbtenica (spondilodiscitis), srce (endokarditis) in moda (orhitis). Nevrobrucelozna in endokarditis sta najpogostejša vzroka smrti zaradi okužbe z brucelo (7). Brucelozni endokarditis je zelo redek (2 %), vendar predstavlja 80 % smrti zaradi bruceloze. Klinična slika je zelo nespecifična in diagnozo pogosto zakasni. Bolezen se po klinični sliki ne razlikuje od endokarditisa, ki ga povzročajo drugi povzročitelji (pojav novega šuma, embolični dogodki, popuščanje zaklopk). Najpogosteje je prizadeta aortna zaklopka. Prizadetost osrednjega živčevja lahko poteka z različnimi kliničnimi slikami. Akutni meningoencefalitis (najpogostejša nevrološka manifestacija) se kaže z zoženo zavestjo, meningealnimi draženjem, prizadetostjo možganskih živcev, komo, žariščnimi nevrološkimi izpadi in epileptičnimi napadi. Prizadeto je lahko tudi periferno živčevje v obliki periferne poliradikulonevropatije s paraparezo in izgubo občutkov.

Pri bolnikih z znaki sistemske zastrupitve in s povišanimi jetrnimi encimi je treba sumiti na absces jeter. Poročali so tudi o spontanem bakterijskem peritonitisu.

Pri kliničnem pregledu bolnika z brucelozo je med najpogostejšimi fizikalnimi ugotovitvami hepatosplenomegalija (lahko tudi samostojna hepatomegalija ali samostojna splenomegalija). Pogosta je tudi kostno-sklepna prizadetost. Žariščne okužbe kosti in sklepov se kažejo kot oteklina, občutljivost in omejena gibljivost. Sklepi so prizadeti v smislu vnetja z izlivom in lokalno občutljivostjo na pritisk. Brucelozni osteomielitis vretenc, golenice in zlasti kolena lahko poteka brez prisotnosti pomembnih sistemskih simptomov. Bolečina v desnem zgornjem kvadrantu in zlatenica lahko kaže na jetrni absces. Pri bolnikih s peritonitisom je mogoče pričakovati splošno občutljivost pri palpaciji trebuha in klinične znake ileusa (7).

## KRONIČNA BRUCELOZA

O kronični ali subakutni brucelozi govorimo, kadar so simptomi prisotni več kot dva meseca. Klinično se kaže kot spondilitis in spondilodiscitis, sakroileitis, vnetje sklepov ali bolečina v velikih sklepih (kolk, koleno, gleženj) in je lahko podobna revmatoidnemu artritisu. Ostale lokalizirane okužbe so še epididimoorhitis, absces jeter in vranice. Simptomi, ki jih pripisujejo brucelozi, so še večžariščna motorična nevropatija (podobna multipli sklerozi), kronična utrujenost, depresija in anksioznost. Pri kronični obliki bruceloze, pri kateri bolezen traja dlje kot eno leto (nediagnosticirana in nezdravljena bruceloza), bolniki praviloma nimajo povišane telesne temperature, prevladujejo bolečine v mišicah, utrujenost, depresija in bolečine v sklepih. Diferencialno diagnostično je pri teh bolnikih najpomembnejši sindrom kronične utrujenosti. Kronično obliko povzroča predvsem *B. melitensis* in običajno prizadene odrasle, starejše od 30 let. Niso pa si vsi strokovnjaki edini, ali so res vse

te težave posledica bruceloze. Kronična oblika je redka pri otrocih (8, 9).

## DIAGNOZA

Zelo pomembna je anamneza – bivanje v endemskih področjih z brucelozo, uživanje mleka in mlečnih izdelkov iz nepasteriziranega mleka (kozje, ovčje, redko tudi kravje) in tesen kontakt z okuženimi živalmi. Najbolj izpostavljena skupina pri nas so delavci, priseljenci iz držav bivše Jugoslavije in njihovi družinski člani, ki bivajo v endemskih področjih.

Mikrobiološko lahko brucelozo dokažemo s kulturo, z molekularnimi tehnikami, ki uporabljajo PCR in serološko. Titri, višji kot 1 : 160 ob ustrezni klinični sliki, so zelo sumljivi za okužbo, titri, višji kot 1 : 320, pa so še bolj specifični, še zlasti v endemičnih področjih. Diagnozo lahko potrdimo tudi s serokonverzijo ali porastom titrov. Pri akutni brucelozi so pozitivne hemokulture, PCR in serologija. Če pošiljamo biološki material na kulturo, moramo pri sumu na brucelozo o tem obvestiti laboratorij, saj so možne laboratorijske okužbe. Pri sumu na kronično brucelozo odvezamemo kri za serologijo in morebitno PCR, če imamo vzorce tkiva (10).

## ZDRAVLJENJE

Nezapletene primere bruceloze zdravimo z doksiciklinom 100 mg dvakrat dnevno šest tednov skupaj z enim od aminoglikozidov (pri nas običajno gentamicin) dva do tri tedne. Druga možnost za zdravljenje je z rifampinom 600–900 mg in doksiciklinom šest tednov. Ostale terapevtske možnosti so še trimetoprim/sulfametoksazol (angl. *trimethoprim/sulfamethoxazole*, TMP/SMX) ali ciprofloksacin z doksiciklinom ali rifampinom (11). Za zdravljenje zapletene bruceloze se običajno uporabljajo kombinacije treh antibiotikov. Endokarditis zdravimo s kombinacijo kirurškega in antibiotičnega zdravljenja. Priporočeno antibiotično zdravljenje je kombinacija rifampicina 300–600 mg na dan, TMP/SMX 160/800 mg na 12 ur in dok-

siciklina 200 mg/24 ur peroralno tri do šest mesecev (12). Tudi ceftriakson ima aktivnost proti bruceli in se je v posameznih primerih izkazal kot primerno zdravilo za zdravljenje nevrobruceloze in endokarditisa skupaj z drugimi antibiotiki (npr. aminoglikozidom in rifampicinom), vendar podatki temeljijo le na posameznih kliničnih primerih (13).

## PREPREČEVANJE BRUCELOZE

Najpomembnejši ukrepi so odkrivanje in odstranjevanje okuženih živali ter cepljenje zdravih domačih živali. Laboratoriji morajo upoštevati varnostne ukrepe, pri možni

izpostavljenosti aerosolu brucele v laboratoriju pa je priporočena zaščita z doksiciklinom in rifampinom ali s ciprofloksacinom (14).

## ZAKLJUČEK

Bruceloza je zoonoza, ki še ni izgubila na pomenu. Zaradi pestre klinične slike je velikokrat možna v diferencialni diagnozi, vendar nanjo pogosto pozabimo, saj je v naših krajih redka. Zelo pomembni so epidemiološki podatki, ki pa jih moramo aktivno iskati. Na splošno je prognoza bruceloze dobra, zdravljenje pa je res dolgotrajno.

---

## LITERATURA

1. Pikelj Pečnik A. Bruceloza (malteška mrzlica, Bangova bolezen). In: Tomažič J, Strle F, eds. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2017. p. 514–5.
2. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, et al. The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis*. 2006; 6 (2): 91–9.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Brucellosis. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2016 [internet]. Stockholm: ECDC; 2018 [citirano 2020 Feb 3]. Dosegljivo na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/brucellosis-annual-epidemiological-report-2016>
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Laboratory-acquired brucellosis—Indiana and Minnesota, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 57 (2): 39–42.
5. Traxler RM, Lehman MW, Bosserman EA, et al. A literature review of laboratory-acquired brucellosis. *Clin Microbiol*. 2013; 51 (9): 3055–62.
6. Sharda DC, Lubani M. A study of brucellosis in childhood. *Clin Pediatr*. 1986; 25 (10): 492–5.
7. Corbel MJ, Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization & World Organisation for Animal Health. Brucellosis in humans and animals [internet]. World Health Organization; 2006 [citirano 2020 Feb 3]. Dosegljivo na: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43597>
8. Franco MP, Mulder M, Gilman RH, et al. Human brucellosis. *Lancet Infect Dis*. 2007; 7 (12): 775–86.
9. al-Eissa YA, Kambal AM, al-Nasser MN, et al. Childhood brucellosis: A study of 102 cases. *Pediatr Infect Dis J*. 1990; 9 (2): 74–9.
10. Queipo-Ortuno MI, Colmenero JD, Baeza G, et al. Comparison between LightCycler Real-Time Polymerase Chain Reaction (PCR) assay with serum and PCR-enzyme-linked immunosorbent assay with whole blood samples for the diagnosis of human brucellosis. *Clin Infect Dis*. 2005; 40 (2): 260–4.
11. Tuon FF, Cerchiarri N, Equinel JC, et al. Guidelines for the management of human brucellosis in the State of Paraná, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2017; 50 (4): 458–64.
12. Kulkarni SK, Bhairappa S, Rangan K P B. A tale of four valves: Outcome of *Brucella* endocarditis: A case series. *Eur Heart J Case Rep*. 2019; 3 (2): ytz035.
13. Fatani DF, Alsanooi WA, Badawi MA, et al. Ceftriaxone use in brucellosis: A case series. *IDCases*. 2019; 18: e00633.
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Brucellosis reference guide: Exposures, testing, and prevention [internet]. 2017 [citirano 2020 Feb 3]. Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/brucellosis/pdf/brucellosis-reference-guide.pdf>