

Strokovni prispevek/Professional article

# 38-LETNA LJUBITELJICA SIRA S SUMOM NA MOŽGANSKI VASKULITIS

38-YEAR-OLD CHEESE-LOWER WITH SUSPECTED CEREBRAL VASCULITIS

Maja Bombek<sup>1</sup>, Andrej Trampuž<sup>2</sup><sup>1</sup> Splošna in učna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor<sup>2</sup> Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, University Hospital Basel, Petersgraben 4, CH-4031 Basel, Switzerland (SedANJI naslov: Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Mayo Clinic, 200 First Street SW, Rochester, MN 55905, ZDA)

Prispelo 2003-02-24, sprejeto 2003-06-02; ZDRAV VESTN 2003; 72: 423-7

**Gljučne besede:** kronični meningitis; neurobruceloza; protezna okužba**Izveček** – Izhodišča. Opisana je 38-letna bolnica, ki je ob sprejemu navajala nekaj tednov trajajoči glavobol, dvojni vid, bolečine v vratu, nenadno slabost in bruhanje, parestezije po obrazu in rokah in afazijo. Klinični in nevrološki pregled ob sprejemu nista pokazala posebnosti.

Rezultati. V cerebrospinalni tekočini je bila prisotna limfocitna pleocitoza in povišana vrednost beljakovin s prisotnostjo oligoklonalnih pasov. Na magnetnoresonančni sliki glave so bila vidna številna žarišča pod možgansko skorjo.

Zaključki. Članek opisuje zaplete zaradi napačne prvotne diagnoze ter diferencialno diagnozo kroničnega meningitisa. Ker se bruceloza navadno kaže zelo nespecifično, je postavitev diagnoze lahko težavna. Glavni vzrok za spregledano diagnozo je neupoštevanje možnosti okužbe z brucelo pri bolniku, katerega anamnestični podatki kažejo na možen vir okužbe. Zato so natančna anamneza in podatki o bolnikovi izpostavljenosti v bližnji preteklosti ključnega pomena.

## Predstavitev bolnice

38-letna bolnica je bila februarja 1998 sprejeta v Univerzitetno bolnišnico Basel v Švici zaradi nenadne slabosti, bruhanja, pojava dvojnega vida, parestezij po obrazu in rokah ter prehodne motorične afazije. V zadnjih tednih se je pojavil tudi glavobol in bolečine v vratu, ki so bile vse hujše. Bolnica je bila rojena v Italiji, zadnjih 29 let je živela v Švici. Od prejšnjih težav je bolnica navajala generalizirano mišično-kostno bolečino, ki so jo leta 1990 opredelili kot fibromialgijo. Štiri leta kasneje so se dodatno pojavile parestezije po rokah, ponavljajoče se boleče otekanje hrbtne strani obeh dlani in napadi panike. Leta 1995 je opravila pregled pri revmatologu, ki je ugotovil prisotnost protijedrnih protiteles ANA s titrom 1:160, vendar dodatne preiskave niso potrdile sistemske vnetne bolezni in se takrat niso odločili za zdravljenje. Marca 1997 se je pojavila tranzitorna ishemična ataka (TIA) s prehodno dizartrijo. Noveembra 1997 je bolnica padla in si zlomila levi gleženj, ki je bil istega dne oskrbljen s ploščo in vijaki.

Klinični pregled ob sprejemu februarja 1998 je bil povsem normalen, vključno s podrobnim nevrološkim pregledom. Med laboratorijskimi

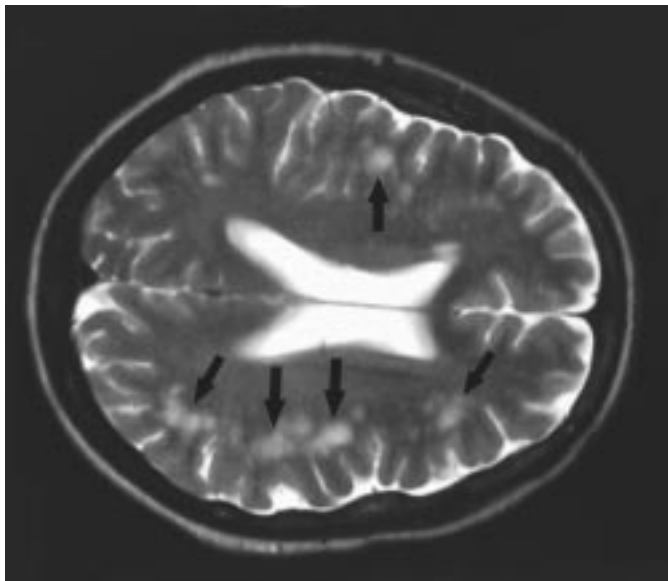
**Key words:** chronic meningitis; neurobrucellosis; prosthetic joint infection**Abstract** – Background. This study presents a 38-year-old patient who presented with a few weeks lasting headache, double vision, neck pain, nausea and vomiting, paresthesiae of her face and arms and aphasia. Patient's physical and neurological examination on admission was unremarkable.

Results. Cerebrospinal fluid findings showed a lymphocytic pleocytosis and increased protein concentration with presence of oligoclonal banding. Magnetic resonance imaging of the head showed multiple subcortical lesions.

Conclusions. This study describes complications due to initial false diagnosis and discusses the differential diagnosis of chronic meningitis.

As brucellosis usually presents in a very nonspecific manner, the diagnosis can be difficult. The primary pitfall is failure to consider possible infection with *Brucella* in a patient with history that suggests a possible source of infection. Therefore, a detailed history and knowledge of the patient exposures in the recent past is essential.

izvidi krvi je izstopala le pospešena hitrost sedimentacije eritrocitov (26 mm/h), prisotnost protijedrnih protiteles ANA s titrom 1:160 in pozitivnim revmatoidnim faktorjem z vrednostjo 20 E/ml z metodo hemaaglutinacije po Waaler-Rose. V cerebrospinalni tekočini (CST) je bilo prisotnih 63 jedrnih celic/ $\mu$ l, od tega 98% mononuklearnih celic, vrednost celokupnih beljakovin je znašala 964 mg/l, glukoza in laktat sta bila v mejah referenčnih vrednosti (razpr. 1). Elektrofereza proteinov je pokazala prisotnost oligoklonalnih pasov. V serumu in v CST ni bilo prisotnih protiteles proti virusom herpesa simpleksa, noric, ošpic, mumpsa, klopnega meningoencefalitisa in proti bakterijam *Borrelia burgdorferi* in *Treponema pallidum*. Na rentgenski sliki prsnih organov ni bilo videti posebnosti. Motorične in senzorične prevodne hitrosti živcev na zgornjih in spodnjih udih so bile normalne. Na magnetnoresonančni (MR) sliki glave so bile vidne številne hiperintenzivne vozličaste spremembe pod možgansko skorjo (sl. 1), ki so bile po mnenju radiologa združljive z možganskim vaskulitisom ali embolijo, lahko tudi z multiplo sklerozo. Z ehokardiografsko preiskavo srca in velikih arterij, opravljeno prek požiralnika, niso odkrili možnega izvora krvnih strdkov.



Sl. 1. Magnetnoresonančna (MR) slika glave v februarju 1998. Puščice nakazujejo številne hiperintenzivne vozličaste spremembe pod možgansko skorjo, združljive z možganskim vaskulitisom ali embolijo.

Figure 1. Magnetic resonance imaging (MRI) of the head in February 1998. Arrows show multiple hyperintense subcortical lesions, compatible with cerebral vasculitis or embolism.

Na osnovi opravljenih preiskav in podatkov o prejšnjih boleznih so revmatologi postavili sum na možganski vaskulitis ob neopredeljeni boleznii vezivnega tkiva. Bolnici so predpisali kortikosteroide (prednison v odmerku 100 mg na dan) in ciklofosfamid (v odmerku 350 mg na dan). Bolezenski simptomi so v nekaj dneh v celoti izzveneli, z izjemo bolečin v vratu, ki so postopoma izginile po nekaj tednih fizikalnega zdravljenja. Ciklofosfamid so ukinili, odmerek steroidov pa po enem mesecu pričeli postopoma zmanjševati.

## Nadaljnji potek bolezni

Tri mesece po pričetku zdravljenja s steroidi, ob znižanju odmerka prednisona pod 30 mg na dan, so se bolezenski simptomi znova pojavili. Poleg glavobola, slabosti in bruhanja je bolnica tokrat imela tudi vročino, mrzlico in otrpel vrat. Ob ponovnem sprejemu maja 1998 je bila bolnica neprizadeta, orientirana, vročična s temperaturo 39°C, koža in vidne sluznice so bile normalno prekrvljene, brez izpuščajev ali zlatenice. Krvni tlak je bil 130/85 mm Hg, dihanje je bilo normalno s frekvenco 18 na minuto, srčni utrip je bil reden s frekvenco 92 na minuto. Podkožne bezgavke niso bile tipno povečane. Nad pljuči je bilo slišno normalno dihanje, brez pokov ali piskov, srčni toni so bili primerno naglašeni, brez dodatnih tonov ali šumov. Trebuh je bil mehak, neboleč, vranica in jetra niso bila povečana, patološke rezistence niso bile tipne, peristaltika je bila slišna. Nevrološki pregled je pokazal otrpel vrat z omejeno gibljivostjo predvsem pri antefleksiji in retrofleksiji. Izpadov motorike ali senzibilitete ni bilo, groba mišična moč je bila normalna. Tremorja zgornjih udov, glave ali ustnic nismo opazili. Proprioreceptivni refleksi so bili obojestransko zivni in živahni.

Ob sprejemu so laboratorijski izvidi krvi in seruma pokazali naslednje vrednosti: levkociti  $2,4 \times 10^9/l$  (normalno  $4-10 \times 10^9/l$ ), eritrociti  $4,3 \times 10^{12}/l$  (normalno  $4,2 - 6,3 \times 10^{12}/l$ ), hemoglobin 112 g/l (normalno 120-180 g/l), trombociti  $105 \times 10^9/l$  (normalno  $150-450 \times 10^9/l$ ). Diferencialna bela krvna slika je pokazala pomik v levo z 31% nesegmentiranih nevtrofilcev,

Razpr. 1. Primerjava izvidov cerebrospinalne tekočine ob sprejemih v bolnišnico februarja in maja 1998.

Table 1. Comparison of cerebrospinal fluid findings on both hospital admissions in February 1998 and in May 1998.

Parameter	Referenčne vrednosti Reference values	Prvi sprejem (februar 1998) First admission (February 1998)	Drugi sprejem (maj 1998) Second admission (May 1998)
Jedrne celice (na $\mu l$ ) Nuclear cells (per $\mu l$ )	$\leq 5$	63	115
- polimorfonuklearne celice (%) polymorphonuclear cells (%)	0	2	95
- mononuklearne celice (%) mononuclear cells (%)	vse all	98	5
Celokupne beljakovine (mg/l) Total protein (mg/l)	180-480	964	1204
Glukoza (mmol/l) Glucose (mmol/l)	2,2-4,2	2,8	1,6
Laktat (mmol/l) Lactate (mmol/l)	1,1-1,9	1,7	5,1
Oligoklonalni pasovi Oligoclonal banding	negativno negative	pozitivno positive	pozitivno positive

39% segmentiranih nevtrofilcev, 21% limfocitov, 8% monocitov in 1% eozinofilcev. Hitrost sedimentacije eritrocitov je bila 31 mm/h, reaktivna beljakovina C (CRP) je bila pod 6 mg/l. Revmatoidni faktor z metodo hemaglutinacije po Waa-ler-Rose je bil tokrat negativen. Krvne kulture so bile po desetih dneh inkubacije brez rasti mikroorganizmov. Izvid CST je bil ponovno patološki in je primerjalno s prvim izvidom povzet v razpredelnici 1. V Gramskem razmazu CST ni bilo vidnih bakterij. Kultura CST je bila sprva negativna, po štirih tednih pa je v kulturi porasla *Moraxella phenylpyruvica*. Tuberkulinski kožni test (Mantoux) je bil negativen. Rentgenska slika prsnih organov ni pokazala posebnosti. Na MR sliki glave je bilo vidno povečanje žarišč pod možgansko skorjo v primerjavi z izvidom pred tremi meseci. Ciklofosfamid je bil ponovno uveden in odmerek kortikosteroidov ponovno povečan na 100 mg na dan. Zaradi vročine in patološkega izvida CST, ki sta nakazovala tudi možnost bakterijskega meningitisa, je bolnica pričela izkustveno dobivati cefri-akson 2 g na 12 ur v žilo.

## Diferencialna diagnoza

- Neinfekcijska nevrološka bolezen (možganski vaskulitis v sklopu avtoimune bolezni vezivnega tkiva ali multipla skleroza).
- Kronični meningitis (tuberkulozni meningitis, nevrobruce-loza, nevroborelijoza, kandidiaza, nokardioza, aktinomiko-za, toksoplazmoza, nevrologia, sisticerkoza, sarkoidoza, tu-morji centralnega živčnega sistema).
- Virusni encefalitis (ošpice - subakutni sklerozirajoči panen-cefalitis, norice, mumps, herpes simpleks, encefalitis, klo-pni meningoencefalitis).

## Razpravljanje

Nevrološki simptomi, mejno zvišani titer protijedrni protiteles ANA in MR slika glave ob prvem sprejemu so pri tej bolnici govorili za *možganski vaskulitis* v sklopu domnevno avtoimunega obolenja vezivnega tkiva. Dvojni vid, parestezije, prisotnost oligoklonalnih pasov v CST in opisane spremembe na MR sliki glave bi lahko nakazovali tudi možnost *multiple skleroze*. Vendar bruhanje, slabost in glavoboli niso povsem

značilni za multiplo sklerozo. Prav tako za multiplo sklerozo niso značilne visoke vrednosti beljakovin v CST, saj je koncentracija beljakovin pri tej bolezni praviloma normalna ali le blago zvišana. Oligoklonalni pasovi v CST so sicer prisotni pri večini (75–90%) bolnikov z multiplo sklerozo, vendar so lahko prisotni tudi pri drugih kroničnih vnetnih boleznih in okužbah osrednjega živčevja (1).

Takojšen in popoln klinični odgovor na zdravljenje s kortikosteroidi in citostatikom je sprva potrjeval sum na avtoimuno bolezen vezivnega tkiva. Ponovno poslabšanje s pridruženno vročino in mrzlico ter meningealnimi znaki ob zmanjšanju odmerka prednisona pod 30 mg/dan je nakazovalo možnost kronične okužbe živčevja. Zato je bila nadaljnja diagnostika usmerjena v iskanje možnega povzročitelja (2).

O kliničnem sindromu *kroničnega meningitisa* govorimo, kadar nevrološki simptomi in znaki vztrajajo ali napredujejo najmanj štiri tedne s spremljajočim patološkim izvidom CST. Značilen je subakuten do kroničen začetek z vročino, glavobolom, utrujenostjo, slabostjo, bruhanjem in otrdelim vratom. V CST najdemo zvišano vrednost beljakovin, jedrnih celic (pleocitoza) s prevladujočimi limfociti in včasih znižano vrednost glukoze. Vrsta infekcijskih in neinfekcijskih boleznih lahko povzroča takšno klinično sliko. Pri vseh sta zboleznost in umrljivost visoki, zato je točna vzročna diagnoza odločilnega pomena za nadaljnji potek bolezni.

*Tuberkulozni meningitis* je podoben drugim kliničnim slikam kroničnega meningitisa. 30–70% bolnikov ima ohromitve očesnih mišic, zlasti zaradi prizadetosti nervusa abducensa, kar bi pri bolnici lahko pojasnjevalo pojav dvojnega vida. Pri otrocih je tuberkulozni meningitis povezan z aktivno tuberkulozo s hematogenim razsojem, pri odraslih pa je pogosteje posledica izpraznitve starega žarišča v subarahnoidalni prostor. Pri opisani bolnici na rentgenski sliki prsnih organov ni bilo vidnih znakov prebolele tuberkuloze pljuč ali bezgavk, kot so na primer poapnela žarišča. Tudi tuberkulinski kožni test (Mantoux) je bil negativen, zaradi česar je tuberkuloza sicer manj verjetna, ni pa izključena. Tuberkulinski kožni test je namreč lahko lažno negativen v 50–65% bolnikov s tuberkulozo (3).

*Neurosifilis* je redka oblika sekundarnega sifilisa. Pri 25% bolnikov s sifilisom je meningitis prvi očitni znak bolezni. Klinična slika in izvid CST sta podobna ostalim, v skoraj polovici primerov pa je najti ohromitve možganskih živcev, še posebej obraznega živca in nervusa vestibulokohlearisa (3). Odsotnost protiteles proti bakteriji *Treponema pallidum* okužbo pri opisani bolnici praktično izključuje.

Pri *brucelozi* okužba v redkih primerih lahko zajame tudi živčevje. Kaže se kot kronični meningitis ali meningoencefalitis, možganski ali epiduralni absces, subarahnoidalna ali možganska krvavitev, mielitis, radikulopatija, optična nevropatija ali psihoza (4–6). Pomemben podatek je izpostavljenost kravam, ovcam, kozam ali svinjam in uživanje nepasteriziranih mlečnih izdelkov. Povzročitelja lahko dokazemo v kulturi ali serološko s prisotnostjo protiteles. Serološke preiskave za brucele pri bolnici niso bile opravljene.

*Glivični meningitis*, povzročen z glivo rodu *Candida*, se običajno izraža akutno kot zaplet diseminirane okužbe. Lahko pa se kaže tudi v obliki kroničnega meningitisa, ki se razvija več mesecev. Dejavniki tveganja za okužbo so dolgotrajno protimikrobno zdravljenje, vstavljeni venski katetri, raba kortikosteroidov, nedavni operativni poseg v trebuhu, intravenska uporaba drog (3). Zaradi odsotnosti opisanih dejavnikov tveganja in negativnih kultur krvi je bila možganska kandidiza pri bolnici malo verjetna.

Okužba z bakterijo *Borrelia burgdorferi* lahko prizadene osrednje in periferno živčevje (*nevroborelioza*). Do nevroloških zapletov lahko pride v zgodnjem diseminiranem ali v poznem kroničnem obdobju okužbe (7). Zgodnja nevroborelioza se kaže kot limfocitni meningitis, meningo-radikulitis, en-

cefalitis ali mielitis. Nevrološki simptomi se pojavijo v povprečju štiri tedne po pojavu eritema migrans. Za meningitis sta značilna glavobol in slabost, ki sta lahko povezana z bruhanjem in vročino. Meningealni znaki praviloma niso izraziti. V CST je prisotna limfocitna pleocitoza in zvišana vrednost beljakovin. Od možganskih živcev je najpogosteje prizadet obrazni živec, kar je lahko tudi edini znak borelioze. Periferne nevropatije se praviloma kažejo v obliki radikulonevritisa. Pri pozni nevroboreliozii gre za kronično vnetje osrednjega ali perifernega živčevja, ki traja več kot šest mesecev. Kaže se kot kronični meningitis z glavobolom, utrujenostjo in hujšanjem ali kot progresivni encefalomielitis, za katerega so značilni počasni napredujoča spastična parapareza ali tetrapareza, ataksija, naglušnost, kognitivne motnje, slabost, utrujenost in glavobol (8). K postavitvi diagnoze pripomore podatek o izpostavljenosti klopom. Pri bolnici klinična slika ni bila značilna za nevroborelioza. Poleg tega v serumu in v CST ni bilo prisotnih protiteles proti *B. burgdorferi*, zato je nevroborelioza malo verjetna.

Pri *cisticerkozi* lahko ličinke trakulje *Taenia solium* vdrejo v možgane, kjer povzročajo različne simptome, odvisne od lokalizacije. Žarišča v možganskem parenhimu povzročajo epileptične napade in žariščne nevrološke izpade, subarahnoidalna žarišča pa lahko povzročijo kronični bazilarni meningitis s hidrocefalusom. Na računalniškotomografski sliki glave so pogosto vidne cistične spremembe in poapnitve. Cisticerkozo potrdimo z dokazom protiteles v serumu in CST.

Druge okužbe lahko s hematogenim razsojem ali neposrednim širjenjem zajamejo osrednje živčevje, zelo redko pa te povzročajo kronični meningitis brez drugih znakov okužbe. V tej skupini so *aktinomikoza*, *nokardioza*, *toksoplazmoza* in druge. Posebej ogroženi za takšne okužbe so bolniki z okvarjenim imunskim odgovorom, pri katerih sta s podobno sliko pogosti še okužbi s *Cryptococcus neoformans* in *Histoplasma capsulatum*.

V sklopu neinfekcijskih boleznih nastopi meningitis pri približno 5% bolnikov s *sarkoidozo*, pri 17% so nevrološki znaki tudi edini izraz bolezni. Poleg ohromitve obraznega živca in perifernih nevropatij lahko sindrom sarkoidnega meningitisa vključuje še spremembe v dolgih živčnih progah in malih možganih ter spremembe duševnosti. Diagnostičnega pomena je tudi diabetes insipidus, ki se razvije pri 14–30% bolnikov s sarkoidnim meningitisom, zelo redko pa pri ostalih oblikah. Razni primarni ali metastatski *tumorji* lahko difuzno zajamejo možganske ovojnice in povzročijo podobno klinično sliko, z glavobolom in spremembami obnašanja, vendar običajno brez vročine. Značilno je tudi to, da nevrološki znaki ob pregledu močno presegajo simptome (3).

Povzročitelji *virusnega encefalitisa* (virus herpesa simpleksa, noric, ošpic, mumpsa in klopnega meningoencefalitisa) so bili pri bolnici izključeni s serološkimi preiskavami seruma in CST.

## Končna diagnoza in zdravljenje

Za omejitev diferencialne diagnoze je bila ključna natančna in razširjena anamneza vključno z epidemiološko izpostavljenostjo možnim povzročiteljem. Bolnica je zanikala neposredne stike z živalmi ali bolniki, prav tako je zanikala ugriz klopa, izkazalo pa se je, da je vsako leto obiskovala sorodnike v južni Italiji, kjer je uživala sir vrste rikota iz nepasteriziranega ovčjega ali kozjega mleka. Na osnovi tega podatka je bil postavljen sum na okužbo z bakterijo rodu *Brucella*. Serološke preiskave seruma in CST so povzročitelja potrdile. Titer protiteles proti bruceli s standardno reakcijo aglutinacije po Wrightu je bil v serumu znatno višji (1:640) kot v CST (1:160). V krvnih kulturah je po štirih tednih inkubacije porasla *Brucella melitensis*. Retrospektivna analiza seruma in CST iz časa, ko je bila postavljena diagnoza možganskega vaskulitisa, je prav tako pokazala prisotnost protiteles proti bruceli. Zdravljenje

s ciklofosamidom je bilo ustavljeno, odmerek kortikosteroidov pa postopno zmanjšan. Pričeli smo s protimikrobnim zdravljenjem z doksiciklinom dvakrat 100 mg in rifampicinom dvakrat 600 mg, ki je trajalo šest mesecev. V času zdravljenja so nevrološki simptomi popolnoma izveneli. MR slika glave pet mesecev po prekinitvi protimikrobnega zdravljenja je pokazala popolno izginotje bolezenskih sprememb.

## Dodatni zaplet

V maju 2000 (18 mesecev po prenehanju protimikrobnega zdravljenja) je bolnica ponovno poiskala zdravniško pomoč zaradi šest tednov trajajoče fistule nad mestom osteosintetske plošče na zunanjem gležnju leve noge, z bolečino, rdečino, otekanjem in gnojnim izcedkom (sl. 2). Takoj po ponovnem sprejemu v bolnišnico je bila osteosintetska plošča operativno odstranjena, med operacijo so bili odvzeti vzorci tkiva za histološko in mikrobiološko preiskavo. Histološki pregled tkiva je pokazal pretežno kronično vnetje. V vzorcu tkiva, obarvanem po Gramu, je bilo malo mononuklearnih levkocitov in celičnih ostankov, bakterij ni bilo vidnih. Kultura vzorca tkiva je bila sprva negativna, po treh tednih pa je porasla *Brucella melitensis*. Po odstranitvi osteosintetske plošče je bolnica šest mesecev prejela doksiciklin in kotrimoksazol. Rifampicin smo tokrat zamenjali za kotrimoksazol, ker je bila brucela, osamljena iz vzorca tkiva, odporna na rifampicin. Ob kontrolnem pregledu novembra 2001, leto dni po prenehanju protimikrobnega zdravljenja, je bila bolnica brez vsakršnih zdravstvenih težav.



Sl. 2. Fistula z gnojnim izcedkom nad mestom osteosintetske plošče maja 2000, ki je bila vstavljena zaradi bimaleolarne zloma levega gležnja.

Figure 2. Sinus tract with purulent discharge at the site of osteosynthesis in May 2000. Osteosynthesis was performed after bimalleolar fracture of the left ankle.

## Končne ugotovitve

Pri predstavljeni bolnici je bila na osnovi seroloških preiskav seruma in CST, krvnih kultur in klinične slike postavljena diagnoza nevrobruceloze. V sklopu bakteriemije z brucelo je prišlo tudi do okužbe osteosintetičnega materiala. Šestmesečno protimikrobno zdravljenje, ki je ozdravilo nevrobrucelozo, ni bilo zadostno za izkoreninjenje okužbe osteosintetične plo-

šče. To je bilo možno doseči le z odstranitvijo celotnega umetnega materiala.

## Značilnosti bruceloze

Bruceloza je pretežno bolezen domačih in divjih živali. Prenos na človeka je možen na več načinov. Neposredno se prenaša s stikom z okuženo živaljo ali njenimi izločki skozi poškodovano kožo, prek očesne veznice ali z vdihavanjem (takšen prenos je možen tudi v laboratorijih), posredno pa se lahko prenaša z uživanjem nepasteriziranih mlečnih izdelkov. Bolezen se pojavlja po vsem svetu, še posebej pa v Sredozemlju, na Arabskem in Indijskem polotoku ter v nekaterih delih Latinske Amerike (5). V Sloveniji sta bila prijavljena leta 1990 dva primera in v letu 2000 en primer bruceloze. Vsi bolniki so se okužili z uživanjem sira, kupljenega v Istri (8, 9). Leta 2001 so v laboratoriju Zavoda za zdravstveno varstvo Koper ugotovili en dokazan in en verjeten primer laboratorijsko pridobljene okužbe z brucelo. Obe osebi sta bili leta 2000 na delovnem mestu v stiku s krvnimi kulturami bolnice z dokazano brucelozo (10).

Klinična slika bruceloze je lahko zelo raznolika. Simptomi so nespecifični in številni (vročina, znojenje, izguba teka, utrujenost, glavobol, bolečine v hrbtenici, izguba teže, depresija) v primerjavi z objektivnimi ugotovitvami pri kliničnem pregledu, kjer razen vročine lahko najdemo povečane bezgavke (v 10 do 20%) in povečana jetra ali vranico (v 20 do 30%). Klinični potek je lahko akuten, subakuten ali kroničen. Zajame lahko kateri koli organ ali organski sistem. Kadar prevladuje prizadetost določenega organskega sistema, govorimo o žariščni ali lokalizirani brucelozi, ki se pogosteje razvije takrat, kadar simptomi trajajo več kot 30 dni pred postavitvijo diagnoze. Najpogostejše lokalizacije so prebavila v 70% (anoreksija, bolečine v trebuhu, bruhanje, driska, zaprtje), okostje v 20% (arthritis, osteomielitis, sakroiliitis), sečila in spolni organi v 2–40% (epididimitis, salpingitis). V manj kot 1% bruceloza zajame jetra (granulomatozni ali difuzni hepatitis, absces) ali srčnožilni sistem (endokarditis). Nevrobruceloza nastopa v manj kot 5% vseh okužb z brucelo in se najpogosteje kaže kot meningitis ali meningoencefalitis. Bolezenske spremembe so lahko posledica dolgotrajnega neposrednega znotrajceličnega delovanja mikroorganizma ali pa okužba sproži imunski mehanizem, ki privede do demielinizacije (11).

Diagnoza je zagotovo postavljena z osamitvijo bakterije iz krvi, kostnega mozga, CST in drugih tkiv glede na lokalizacijo bolezni. *Brucella* spp. je po Gramu negativen, negibljiv, aerobni, fakultativno znotrajcelični kokobacil, ki raste počasi. Do zaznave rasti v kulturi lahko preteče več tednov, zato ob sumu na brucelozo kulture gojimo najmanj šest tednov. Z nekaterimi hitrimi biokemičnimi metodami identifikacije mikroorganizmov je možna zamenjava z bakterijo *Moraxella phenylpyruvica*. Kulture krvi so pozitivne pri največ 80% vseh bolnikov z brucelozo, kulture CST pa v manj kot polovici primerov bolnikov z nevrobrucelozo (6, 12). Zaradi tega in zaradi počasne rasti so v pomoč pri diagnostiki še serološke preiskave seruma in CST, kjer že enkratni titer > 1:160 zelo verjetno potrjuje diagnozo. Obetajoča metoda za hitro diagnozo bruceloze v prihodnosti je verižna reakcija s polimerazo (PCR) (13).

Prav tako zapleteno, kot je klinična slika bruceloze, je tudi njeno zdravljenje. Potrebna so zdravila z dobrim znotrajceličnim delovanjem, nujna je kombinacija dveh ali treh zdravil. Učinkoviti so tetraciklin, doksiciklin, streptomycin, gentamicin, rifampicin in kotrimoksazol v različnih kombinacijah in z različnim trajanjem zdravljenja, odvisno od lokalizacije. Za zdravljenje nevrobruceloze pridejo v poštev kombinacije, ki vsebujejo doksiciklin, rifampicin ali kotrimoksazol, ki vsi dobro prehajajo krvno-možgansko pregrado. Trajanje zdravlje-

nja neurobruceloze ni jasno in avtorji navajajo različno trajanje od 6 tednov do 19 mesecev, odvisno od kliničnega odgovora (4). Ponovitve bolezni so opisane v 6–14%, ob monoterapiji do 23% (14).

## Zaključki

Pri boleznih z zelo široko in nespecifično klinično sliko je izredno pomembna natančna anamneza, ki vključuje podatke o izpostavljenosti raznim, tudi redkejšim povzročiteljem bolezni. Pri bolniku z dalj časa trajajočo nespecifično nevrološko simptomatiko in patološkim izvidom CST moramo pomisliti na razne infekcijske in neinfekcijske vzroke kroničnega meningitisa. Ob sumu na okužbo z bakterijo vrste *Brucella* naj anamneza vključuje tudi podatke o poklicu (posebno ogroženi so kmetje, mesarji, veterinarji, laboratorijsko osebje), izpostavljenosti živalim (predvsem ovcam, kozam in govedu), potovanju v endemična območja in uživanju nepasteriziranih mlečnih izdelkov. Okužbo dokažemo z osamitvijo bakterije v kulturi različnih kužnin, ki jih moramo gojiti najmanj šest tednov. Posredno povzročitelja lahko dokažemo s serološkimi testi seruma in CST.

Prisotnost umetnega materiala predstavlja mesto, kjer brucele lahko vztrajajo kljub dolgotrajnemu protimikrobnemu zdravljenju. V literaturi je opisanih le nekaj primerov okužb ortopedskih protez z brucelo. Pri vseh je bila potrebna odstranitev umetnega materiala (15–19).

## Zahvala

Avtorja se zahvaljujeva mikrobiologinji Martini Kavčič, dr. med., za koristne pripombe na članek in podatke o laboratorijsko pridobljeni okužbi v mikrobiološkem laboratoriju Zavoda za zdravstveno varstvo Koper.

## Literatura

1. Hauser SL, Goodkin DE. Multiple sclerosis and other demyelinating diseases. In: Braunwald E, Fauci AS, Isselbacher KJ et al eds. Harrison's

- principles of internal medicine. 15<sup>th</sup> ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2001: 2452–61.
2. Vogt T, Hasler P. A woman with panic attacks and double vision who liked cheese. *Lancet* 1999; 354: 300–0.
3. Gripshover BM, Ellner JJ. Chronic meningitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R eds. Principles and practice of infectious diseases. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, 2000: 997–1009.
4. McLean DR, Russell N, Khan MY. Neurobrucellosis: clinical and therapeutic features. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 582–90.
5. Young EJ. Brucella species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R eds. Principles and practice of infectious diseases. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, 2000: 2386–93.
6. Akdeniz H, Irmak H, Anlar O, Demiroz AP. Central nervous system brucellosis: presentation, diagnosis and treatment. *J Infect* 1998; 36: 297–301.
7. Radšel-Medvešček A. Lymška borelijoza. In: Marolt-Gomišček M, Radšel-Medvešček A. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Tangram, 2002: 225–34.
8. Radšel-Medvešček A. Bruceloza. In: Marolt-Gomišček M, Radšel-Medvešček A. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Tangram, 2002: 175–9.
9. Kraigher A, Hočvar-Grom A, Klavs I, Sočan M et al. Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni v Sloveniji v letu 2000. *Zdrav Var* 2001; 40: Suppl 4: 30–0.
10. Kavčič M, Korošec Ž. Laboratorijsko pridobljena okužba z bakterijo *Brucella melitensis*. Knjiga izvlečkov. 3. Slovenski kongres preventivne medicine, 17.–22. maj, 2002. Ljubljana: Sekcija za preventivno medicino SZD, Inštitut za varovanje zdravja, 2002: 10–0.
11. Shakir RA, Al Din AS, Araj GF, Lulu AR, Mousa AR, Saadah MA. Clinical categories of neurobrucellosis. A report on 19 cases. *Brain* 1987; 110: 213–23.
12. Ariza J, Corredoira J, Pallares R et al. Characteristics of and risk factors for relapse of brucellosis in humans. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1241–9.
13. Matar GM, Khneisser IA, Abdelnoor AM. Rapid laboratory confirmation of human brucellosis by PCR analysis of a target sequence on the 31-kilodalton Brucella antigen DNA. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 477–8.
14. Solera J, Espinosa A, Martinez-Alfaro E et al. Treatment of human brucellosis with doxycycline and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 80–4.
15. Navarro V, Solera J, Martinez-Alfaro E, Saez L, Escribano E, Perez-Flores JC. Brucellar osteomyelitis involving prosthetic extra-articular hardware. *J Infect* 1997; 35: 192–4.
16. Orti A, Roig P, Alcalá R et al. Brucellar prosthetic arthritis in a total knee replacement. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 843–5.
17. Ortega-Andreu M, Rodriguez-Merchan EC, Aguera-Gavalda M. Brucellosis as a cause of septic loosening of total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2002; 17: 384–7.
18. Malizos KN, Makris CA, Soucacos PN. Total knee arthroplasties infected by *Brucella melitensis*: a case report. *Am J Orthop* 1997; 26: 283–5.
19. Agarwal S, Kadhi SK, Rooney RJ. Brucellosis complicating bilateral total knee arthroplasty. *Clin Orthop*, 1991: 179–81.