

PRIKAZ RETKE FORME BRUCELOZE

Marina Đorđević¹, Milijanka Krstić¹, Branko Lako², Miloš Petrović³ i Božidar Đukić⁴

Cilj: prikaz slučaja retke forme bruceloze, neurobruceloze sa kliničkom slikom meningoencefalitisa. *Metode:* Za serološku potvrdu bolesti korišćene su reakcija brze aglutinacije-BAB, klasične aglutinacije-Wright, ELISA i Western blot. Urađen je citobiohemijski pregled likvora, EEG, NMR glave i ostalo. *Rezultati:* Dobijen je rastući porast titra antitela na brucelozni antigen, u roku od mesec dana, od 1:320 do 1:640. Nakon godinu dana bolesnik je bez ikakvih subjektivnih tegoba, urednog kliničkog i biohumoralnog statusa, a serološki BAB +, Wright 1:20. ELISA pozitivna. Western blot potvrđan. *Zaključak:* Kod bolesnika sa neurobrucelozom i/ili hroničnom formom bruceloze, ELISA predstavlja najpouzdaniju i najsenzitivniju metodu za određivanje klase imunoglobulina, a samim tim i praćenje evolucije bolesti. *Acta Medica Medianae* 2004; 43(2):69–72.

Ključne reči: bruceloza, neurobruceloza, dijagnoza, terapija

Klinika za infektivne bolesti Kliničkog centra u Nišu¹
Institut za mikrobiologiju VMA u Beogradu²
Veterinarski institut u Nišu³
INEP u Zemunu⁴

Kontakt: Marina Đorđević
Klinika za infektivne bolesti Kliničkog centra
Bulevar Dr Zorana Đinđića 50
18000 Niš, Srbija i Crna Gora
Tel.: 018/590-993

Uvod

Bruceloza, mediteranska, maltska groznica ili febris undulans je zoonoza prouzrokovana bakterijom iz roda *Brucella*. Bolest je sistemska sa zahvatanjem različitim organa ili sistema (1).

Tokom bolesti dolazi do indukcije Th1 imunog odgovora sa povećanjem nivoa citokina: interferon-gama (IFN-gama) i interleukina-12 (IL-12), kao i IL-1, IL-6, IL-8 i IL-10 i formiranja granuloma u kostanoj srži, jetri, slezini, limfnim čvorovima (2,3,4,5). Ozbiljnost bolesti zavisi od individualnog imuniteta domaćina kao i vrste bakterije; *B. melitensis* i *B. suis* izazivaju mnogo ozbiljniju bolest nego *B. abortus* (6).

Nespecifični simptomi: povišena temperatura, znojenje, anoreksija, mialgija, zamor, malaksalost, glavobolja i depresija mogu podsećati na tuberkulozu, toksoplazmozu, mononukleozu, hepatitis, SLE, tifus i druge (1). Prema stadijumu aktivnosti bolesti deli se na: akutnu, subakutnu i hroničnu a prema mestu lokalizacije na: generalizovanu i lokalizovanu (2).

Najčešće komplikacije su: 1. gastrointestinalne (50 do 70%), uglavnom, blage, uključuju dispeptične tegobe, bol u trbuhu, dijareju, opstipaciju, kao i uvećanje jetre i slezine, 2. osteoartikularne (20 do 40%), najčešće sakroileitis i spondilitis i 3. neurološke (2 do 4%)—"neurobruceloza", koja uključuje meningitis,

meningoencefalitis, cerebralne i cerebelarne apscese, mijelitis, poliradikulopatiju, radikulitis lumbosakralnih korenova (1,7,8,9,10,11). Ostale komplikacije su plućne, kardiovaskularne, genitourinarne, kožne i druge (1).

Serološka dijagnostika je primarna. Koriste se brzi testovi aglutinacije Rose Bengal i BAB, pogodni za skrining test, standardni test aglutinacije (Wright-ov test), imunoflorescentni test (IIF-a), RVK i ELISA.

Za terapiju bruceloze SZO preporučuje primenu doksiciklina 200 mg dnevno uz rifampicin 600/900 mg dnevno u toku šest nedelja. Kod dece se preporučuje doza od 20 mg/kg/24 h u toku šest nedelja, uz primenu sulfonamida tri nedelje. Za lečenje neurobruceloze preporučuje se primena cefalosporina III generacije (cefotaksim ili ceftriakson), u kombinaciji sa rifampicinom u toku šest nedelja pa i duže.

Ovim radom želimo da prikazemo redak slučaj bruceluze, neurobrucelozu koja se manifestovala u vidu meningoencefalitisa (12,13).

Prikaz bolesnika

Bolesnik S. J. 1977. god. policajac iz Vranja primljen u Kliniku za infektivne bolesti 29. 01. 2002. god. zbog povišene temperature, glavobolje, kašlja, malaksalosti i gubitka na težini.

Razboleo se 15 dana pre prijema sa povišenom temperaturom preko 39°C, praćenom ježom i drhtavicom naročito u večernjim satima, kašljem i izrazitom glavoboljom u vidu stezanja. Izgubio je na težini 10 kg za 15 dana. Kako je ambulantno, a zatim i bolnički, lečen bez uspeha parenteralnom antibiotskom terapijom, upućuje se u Kliniku za infektivne bolesti Kliničkog centra u Nišu radi nastavka dijagnostike i lečenja.

Iz socioepidemiološke ankete saznajemo da radi kao policajac na terenu u okolini Vranja pri čemu je bio u kontaktu sa kravama prilikom kontrole njenog transporta i isporuke u graničnom pojasu Bujanovca sa Kosovom. U bližjoj okolini nije zapazio pojavu sličnog oboljenja.

Objektivni nalaz: na prijemu svestan, orijentisan, visoko febrilan, telesna temperatura 39,5°C, eupnoičan, adinamičan, bled, dehidriran, slabije OMG, otežano aktivno pokretan. Jezik - suv, obložen; ždrelo-hiperemično bez eksudata, vrat - pokretan, bez limfadenopatije. Meningealni znaci - negativni. Auskultorni nalaz na srcu i plućima je uredan. TA - 110/60 mmHg, puls - 100/min. Trbuh mekan, bolno neosetljiv sa hepatosplenomegalijom. Odaje utisak teškog bolesnika.

Laboratorijska i ostala ispitivanja: SE - 15/50, Le - 3,95, Seg - 43%, Ly - 44%, Er - 4,37, Hgb - 0,46, Hgb - 9,20, Tr - 87, Fibrinogen - 4,2, AST - 261, ALT - 347, CPK - 508, LDH - 1463, Br.dir. - 0,0, Br.uk. - 8,6, Gly - 5,7. Lumbalnom punkcijom dobijen je lako zamućeni likvor, Pandy +, 22 - Ly, 2 - Seg., 18 svežih Er, glikorahija - 2,1 pri glikemiji - 9,1, proteinorahija - 0,920, Cl - 115. Hemokultura, urinokultura, bris nosa i ždrela uredni. ASTO - 100, ASJ, RF i Waler Rose - negativni.

EEG: nalaz odgovara difuznoj, nespecifičnoj kortikalnoj disfunkciji lakšeg stepena. Ponovljen kontrolni EEG za 17 dana identičan prethodnom.

REO: u vertebrobasilarnoj regiji amplitudna asimetrija. Karotidna regija bez promena.

EHO abdomena: jetra 146 mm, homogena, slezina 170 mm, homogena.

Punkcija kostne srži: hipercelularna, granulocitna loza nadražena, uredna. Normoblasti lako potisnuti, megakariociti prisutni (Dg. Leukemoidna reakcija).

Izveštaj dermatovenerologa: Scabies in obs. Dermatitis allergica in obs.

Serološke analize: BAB +, Wright 1:320.

Terapija:

- antibiotska (amp. Longaceph 2x2 g i Caps. Rifadin 2x300 mg, ukupno 40 dana od 5. dana hospitalizacije),

- rehidraciona, i
- simptomatska.

Dolazi do postepenog povlačenja subjektivnih tegoba, uz dugo održavanje glavobolje te je ponovo hospitalizovan radi kontrolnog ispitivanja za mesec dana, tj. od 19. 03. 2002. do 24. 04. 2002. Na kontrolnom ispitivanju uredan je citobiohemijski nalaz likvora, EEG je u znatnom poboljšanju u odnosu na prethodni, NMR glave uredan, kao i EHO abdomena. BAB+, Wright 1:640. Prethodno navedena terapija nastavljena je još 7 dana uz nastavak: Rifadin caps. 2x300 do mesec dana, Streptomycin a' 1 g 14 dana, antiedematozne i ostale simptomatske terapije. Dolazi do potpunog subjektivnog i kliničkog oporavka što i potvrđuju sledeća dva kontrolna EEG-a na mesec dana koji pokazuju uredan nalaz.

Godinu dana nakon postavljanja dijagnoze neurobruceloze bolesnik je bez ikakvih subjektivnih tegoba, potpuno urednog kliničkog i biohumoralnog nalaza, bez znakova oštećenja jetre a serološki BAB + i Wright 1:20. Elisa i Western blot u radu.

Diskusija

Neurobruceloza je oboljenje koje se može ispoljiti različitim kliničkim manifestacijama, zahvatajući centralni, periferni ili oba nervna sistema istovremeno, ali su meningealna oštećenja uvek prisutna. Brucelozni meningitis, uglavnom bolest odraslih muškaraca, poprima često hroničan tok. Dijagnoza se postavlja izolacijom brucele ili nalazom specifičnih antitela na brucele u likvoru (u bilo kom titru), a u prisustvu citološko-biohemijskih promena likvora.

Lipopolisaharid (LPS) je glavni faktor virulencije. Serumska IgM antitela na LPS pojavljuju se unutar jedne nedelje od infekcije i praćena su kasnije pojavom IgG i IgA antitela (2). Gama globulini i IgG antitela povećani su i u likvoru, ali je titar antitela dobijen aglutinacionim testom niži u likvoru (8). U akutnoj fazi, obično su prisutna i IgM i IgG antitela, a sa adekvatnom terapijom IgG iščezava ili pada na niske vrednosti. U hroničnoj fazi, egzarcercbaciji ili reinfekciji IgG antitela ponovo rastu. U perzistentnoj aktivnoj infekciji aglutinacioni titrovi ostaju visoki i ne padaju (6). Dijagnoza humane neurobruceloze se obično odnosi na detekciju antitela na LPS u likvoru aglutinacionim testovima ili Elisom (2,14). Osim LPS, ELISA sa CP antigenom može se iskoristiti za dijagnozu humane neurobruceloze (14,15).

U našem slučaju neurobruceloza se ispoljila kao akutni brucelozni meningoencefalitis, a prema epidemiološkim podacima do infekcije je došlo najverovatnije oko mesec dana pre početka bolesti udisanjem prašine prilikom kontrole transporta goveda. Sem uporne i intenzivne glavobolje, nije bilo ubedljivih znakova meningealnog sindroma a promene u likvoru bile su slične onima koje vidamo kod TBC meningitisa, virusnog encefalitisa, aseptičnog meningitisa ili virusne encefalopatije (umerena limfocitna pleocitoza, hipoglikorahija i hiperproteinorahija). EEG nalaz difuzne elektrokortikalne disfunkcije govorio je u prilog encefalitisa. Iz hemokulture nije izolovana brucele, ali ona nije idealan test za neurobrucelozu zbog niske koncentracije i duge inkubacije (10,16). Bolest smo serološki potvrdili metodom brze aglutinacije, BAB i klasičnom Wright-ovom metodom kojom se određuje nivo aglutinina i to IgM klase. Naš bolesnik je imao rastući titar antitela: 1:320, pa za mesec dana 1:640. Nakon godinu dana, tj. u februaru 2003., BAB je bio pozitivan a Wright 1:20. Pad titra antitela je ukazao na adekvatno lečenu infekciju i prošlu ekspoziciju (2). Kako je ELISA znatno specifičnija i pouzdanija, njome smo uradili proveru titra specifičnih antitela u serumu godinu dana nakon infekcije (17). Dokazano je da je IgG na brucele pozitivan a IgM negativan čime je potvrđeno da se IgG imunoglobulini održavaju u niskom titru i do 10 godina posle infekcije, za razliku od IgM antitela koja dostižu maksimum u trećem mesecu, nakon čega padaju i potpuno nestaju pa su nedektibilna Elisom se IgG antitela mogu dokazati i doživotno u serumu, što govori u prilog ranije preležane infekcije. Ako, pak s druge strane dolazi više puta do pogoršanja bolesti praćene skokom titra antitela radi se o reaktivaciji žarišta brucele te bolest poprima hroničan tok (18). To govori u prilog tome da intracelularne bakterije odoljevaju makrofazima što je vrlo značajno u pristupu anti-

biotskoj terapiji koja zbog toga mora biti dugotrajna i uporna. Uprkos dokazanoj senzitivnosti i specifičnosti, ELISA i Western blot, se u našim uslovima još uvek primenjuju u istraživačke svrhe, zbog visoke cene (Odeljenje za imunologiju, Instituta za VMA, Beograd).

U svetskim standardima, IgG PCR je metoda izbora za dijagnozu humane bruceloze kao najsenzitivnija (100 %) i najspecifičnija (98, 3%), pre svega iz seruma, nažalost još uvek nedostupna u našoj svakodnevnoj praksi (19,20).

Bolest je potvrđena kada je ekspozicija dokazana, klinička slika karakteristična, bakteriološka i serološka ispitivanja pozitivna a serološka dijagnoza postoji. Sumnjiv je slučaj kada je izostala bakteriološka potvrda a serološka dijagnoza postoji, dok je slučaj moguć kada izostane i serološka potvrda bolesti a samo su ekspozicija i klinička slika adekvatni dijagnozi.

U lečenju neurobruceloze se zbog neujednačenih stavova primenjuju različite šeme. Savremeno lečenje podrazumeva primenu cefalosporina treće generacije sa rifadinom u trajanju od 6 nedelja do 6 meseci. Terapija se sprovodi dok se broj elemenata u likvoru ne smanji ispod 100/ml, glikorahija i proteorahija ne normalizuju a titar bruceloznih antitela u likvoru ne počne da opada. Daju se i kombinacije rifampicin i doksiciklin-sulfonamidi, rifampicin-doksiciklin (naj-

manje 4 meseca) ili rifampicin-sulfonamidi. Kod našeg bolesnika lečenje smo započeli longacefom i nastavili sa rifampicinom 7 nedelja, zatim, još mesec dana Rifampicin uz Streptomycin 14 dana. Kortokosteroidi su kod neurobruceloze često indikovani i to u visokim dozama ali kratkotrajno, pogotovo ako postoje znaci neurološkog deficita. Meningoencefalitični oblici zahtevaju i antiedematoznu terapiju (manitol, deksazon) a ponekad i antikonvulzivnu (9,21).

Zaključak

Brucelozni meningitis, za razliku od tuberkuloznog sa kojim se može zameniti, ima gotovo uvek dobru prognozu a lečenje je kraće i jednostavnije.

Za postavljanje dijagnoze potrebno je, kao i kod drugih zaraznih bolesti, uzeti dobru anamnezu i precizne epidemiološke podatke. Klinička slika i likvorni nalaz se nameću a serološke reakcije sa velikom sigurnošću potvrđuju dijagnozu.

Osnova prevencije bruceloze je rano otkrivanje bolesti i pravovremeno otpočinjanje lečenja. Serološki testovi moraju se široko koristiti u regionima gde je bruceloza poznata ne samo na infektivnim odeljenjima nego i u drugim zdravstvenim ustanovama. Posebno je važno suzbijanje bruceloze kod životinja.

Literatura

- Black FT. Brucellosis. In: Armstrong D. and Cohen J, editors. Infectious diseases. 1 th ed. (vol. II). London: Mosby. An imprint of Harcourt Publishers Ltd; 1999. p. 34.15–34.17.
- Madkour MM, Kasper DL. Brucellosis. In: Harrison TR, Fauci AS, Braunwald E, et al., editors. Harrison's Principles of internal medicine. 15 th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2002. (CD publishing).
- Ahmed K, Al-Matrouk KA, Martinez G, Oishi K, Rotimi VO, Nagatake T. Increased serum levels of interferon-gamma and interleukin-12 during human brucellosis. Am J Trop Med Hyg 1999; 61: 425–7.
- Dornand J, Gross A, Lafont V, Liautard J, Oliaro J, Liautard JP. The innate immune response against Brucella in humans. Vet Microbiol 2002; 90(1-4): 383-94.
- Moreno-Lafont MC, Lopez-Santiago R, Zumaran-Cuellar E, Paredes-Cervantes V, Lopez-Merino A, Estrada-Aguilera A, et al. Antigen-specific activation and proliferation of CD4+ and CD8+ T lymphocytes from brucellosis patients. Trans R Soc Trop Med Hyg 2002; 96(3): 340–7.
- Tubbs H. Brucellosis. In: Farrar WE, Wood MJ, Innes JA, Tubbs H. Infectious diseases, Mosby. Times Mirror International Publishers Ltd; 1995. (CD publishing).
- Krstić M, Konstatinović Lj, Kostić V, Stanišić S. Neurobruceloza, prikaz slucaja. I vanredni kongres lekara Srbije; 1993 Jun; Beograd. Zbornik radova str. 19-24.
- Akdeniz H, Irmak H, Anlar O, Demiroz AP. Central nervous system brucellosis: presentation, diagnosis and treatment. J Infect 1998; 36(3): 297–301.
- Katanić R. Neurološke manifestacije bruceloze. U: Šašić M. i saradnici. Infekcije nervnog sistema. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2000. p. 495–502.
- Kochar DK, Agarwal N, Jain N, Sharma BV, Rastogi A, Meena CB. Clinical profile of neurobrucellosis-a report on 12 cases from Bikaner (north-west India). J Assoc Physicians India 2000; 48(4): 375.
- Bahemuka M, Shemena AR, Panayiotopoulos CP, Al-Aska AK, Obeid T, Daif AK. Neurological syndromes of brucellosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988; 51(8): 1017–21.
- Kochar DK, Kumawat BL, Agarwal N, Shubharakaran, Aseri S, Sharma BV, et al. Meningoencephalitis in brucellosis. Neurol India 2000; 48(2): 170–3.
- Mikić D, Kapulica I, Lako B, Marinković V, Mijušković P. Brucelozni meningitis. Vojnosanit pregl 1993; 50 (6): 630–3.
- Baldi PC, Araj GF, Racaro GC, Wallach JC, Fossati CA. Detection of antibodies to Brucella cytoplasmic proteins in the cerebrospinal fluid of patients with neurobrucellosis. Clin Diagn Lab Immunol 1999; 6(5): 756–9.
- Araj GF, Lulu AR, Khateeb MI, Saadah MA, Shakir RAV. ELISA versus routine tests in the diagnosis of patients with systemic and neurobrucellosis. APMIS 1988; 96: 171–6.
- Direct Urease Test on BACTEC Blood Cultures: Early Presumptive Diagnosis of Brucellosis in an Area of Endemicity Journal of Clinical Microbiology 2000; 8(4): 1706.
- Lako B. Usporedna ispitivanja vrednosti različitih seroloških postupaka u imunodijagnostici bruceloze (Doktorska disertacija). Beograd: Univerzitet; 1993.
- Lisik D, Sobieszczanska B. Immunoenzymatic test ELISA in serodiagnosis of chronic brucellosis. Przegł Epidemiol 2001; 55: 299–303.
- MQueipo-Ortuño MI, Morata P, Ocón Panchado P, Colmenero JD. Rapid diagnosis of human brucellosis by peripheral-blood PCR assay. J Clin Microbiol 1997; 35: 2927–30.
- Zerva L, Bourantas K, Mitka S, Kansouzidou A, Legakis NJ. Serum is the preferred clinical specimen for diagnosis of human brucellosis by PCR. J Clin Microbiol 2001; 39: 1661-4.
- Katanić R. Kliničko epidemiološka studija bruceloze (Doktorska disertacija). Beograd: Univerzitet; 1993.

THE RARE MANIFESTATION OF BRUCELLOSIS

*Marina Djordjevic, Milijanka Krstic, Branko Lako,
Milos Petrovic and Bozidar Djukic*

Objective: The case report of rare form of Brucellosis named neurobrucellosis with clinical feature of meningoencephalitis. Methods: Rapid agglutination reaction-BAB, classic agglutination Wright, ELISA and Western blot test were used for serological conformation of the disease. Results: An increasing antibody titer from 1:320 to 1:640, regarding brucella antigen was obtained. After one year, a patient didn't have any difficulties, clinical state and biohumoral status were all right. Serologically, BAB was positive and Wright was 1:20. ELISA was positive in IgG class, and negative in IgM class. Western blot was positive. Conclusion: ELISA represents the most reliable and the most sensitive method for determining the class of immunoglobulins and for following disease evolution in patients with neurobrucellosis and/or chronic brucellosis. *Acta Medica Medianae* 2004; 43: 69-72.

Key words: *brucellosis, neurobrucellosis, diagnosis, therapy*