

# AKUTNI HEPATITIS UZROKOVAN BRUCELOM

LEJLA ČALKIĆ i LEJLA BAJRAMOVIĆ-OMERAGIĆ<sup>1</sup>

*Univerzitet u Zenici, Medicinski fakultet, Zenica i <sup>1</sup>Županijska bolnica Zenica, Služba za zarazne bolesti, Zenica, Bosna i Hercegovina*

Bruceloza je vjerojatno najčešća antropozoonoza u svijetu, ali je u različitim aspektima velika enigma. Prikazan je slučaj 64-godišnjeg muškarca s akutnim hepatitisom uzrokovanim brucelom, koji zahtijeva pažnju, jer je rijedak u literaturi. Etiologija bolesti je dokazana pozitivnom hemokulturom i serološkim testom (ELISA IgM). Biljezi virusnog hepatitisa i imunološki biljezi autoimunog hepatitisa bili su negativni. Brucelozu treba uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnozi vrućice i hepatitisa kod osoba koje žive ili su posjetili endemska područja, posebno ako je bolesnikov posao s visokim rizikom za stjecanje bruceloze.

**Ključne riječi:** akutni hepatitis, *Brucella* spp.

**Adresa za dopisivanje:** Dr. Lejla Čalkić  
Fra Grge Martića 14c  
72 000 Zenica, BiH  
Mob tel: 00387 61 797 197  
E-pošta: lejla\_calkic@hotmail.com

## UVOD

Bruceloza je infektivna bolest iz skupine zoonoza. Izaziva je intracelularna bakterija iz roda *Brucella* species. Izvor infekcije su oboljele domaće životinje, naročito ovce i koze (*Brucella melitensis*), goveda (*Brucella abortus*), svinje (*Brucella suis*) i psi (*Brucella canis*), s kojih se bolest prenosi i na ljude. Ulazno mjesto infekcije mogu biti respiratorni i probavni sustav ili mikropovrede na koži. Za epidemiologiju su naročito važni kontakti s oboljelim životinjama i njihovim izlučevinama i inhalacija aerosola, a znatno rjeđe konzumacija mlijeka i mliječnih proizvoda od nekuhanog mlijeka (1).

Bolest je proširena u zemljama oko Sredozemnog mora, ali se javlja i u nekim dijelovima Azije, Europe i zemljama Latinske Amerike. Godišnje se u svijetu prijavi oko 500.000 slučajeva humane bruceloze. Incidencija bruceloze u endemskom području je 0,01-200 slučajeva na 100.000 stanovnika (1,2). U Bosni i Hercegovini (BiH) nije bilo prijavljenih slučajeva bruceloze od 1980. do 1999. godine. U razdoblju od 2000. do 2013. godine prijavljeno je 2.630 slučajeva bruceloze, od toga u Federaciji 2.089 oboljelih (2,3). Nakon ovog razdoblja i provedenih protuepidemijskih mjera bolest se javlja sporadično.

Humana bruceloza je multisustavna bolest sa širokim spektrom kliničkih simptoma. U prvoj fazi bolesti javljaju se opći simptomi: malaksalost, gubitak teka, vrućica, glavobolja i bolovi u zglobovima. U drugoj fazi (faza generalizacije i prolazne lokalizacije uzročnika) vrućica je intermitentnog tipa i javljaju se: obilno znojenje, bolovi u zglobovima, adenopatija i splenomegalija. Tek u trećoj fazi bolesti (lokalizacija uzročnika na jednom organu ili sustavu) kliničkom slikom dominiraju simptomi zahvaćenog organa (limfne žlijezde, koštana srž, jetra, srce, središnji živčani sustav, genitourinarni sustav i sl.) (4,5). Iako se sudjelovanje jetre često vidi u tijeku bruceloze, akutni hepatitis je rijedak klinički entitet (1,4). Patološko-anatomski u jetri nastaje stvaranje granulacijskog tkiva, koje se u fazi regresije pretvara jednim dijelom u fibrozno tkivo, a djelomično resorbira. Hepatosplenomegalija je ponekad praćena ascitesom, pankreatitisom ili kolecistitisom (1,6).

Svjetska zdravstvena organizacija je 1986. godine izdala Preporuke za liječenje humane bruceloze, i to: doksiciklin u kombinaciji s rifampicinom tijekom šest tjedana ili streptomycinom tijekom 2-3 tjedna (8). Tijekom 2006. godine, u Ioannina u Grčkoj, pod pokroviteljstvom Međunarodnog društva za kemoterapiju, održan je Konsenzus sastanak u cilju analize bruceloze u svijetu i učinkovitosti postojećih terapijskih režima. Zaključci

sastanka bili su: tetraciklini ostaju imperativ terapije, fluorokinoloni mogu biti prihvatljiva alternativa, a trimetoprim sulfametoksazol u kombinaciji s rifampicinom se pokazao uspješnim u liječenju dječje bruceloze. Među specijalnim kliničkim situacijama ne spominje se terapija akutnog hepatitisa uzrokovanog brucelom (8).

## CILJ RADA

Cilj rada bio je prikazati i analizirati slučaj bolesnika s akutnim hepatitisom uzrokovanim brucelom, koji je liječen u Službi za zarazne bolesti Županijske bolnice Zenica.

## PRIKAZ BOLESNIKA

Bolesnik je muškarac u dobi od 64 godine iz Srednje-bosanske županije, liječen u Službi za zarazne bolesti Županijske bolnice Zenica od 14. ožujka do 6. svibnja 2016. godine. Razbolio se oko 13 dana ranije, postepeno, s općom slabošću, gubitkom teka i bolovima u zglobovima i mišićima nogu. Od 4. dana bolesti imao je vrućicu, obilno preznjavanje i crvenu mokraću. Oko 6. dana bolesti je požutio u očima i po koži i imao bijelu stolicu. Ranije je bio zdrav. Negirao je konzumaciju alkohola. Živi u gradu, umirovljenik, negirao je direktan kontakt sa životinjama i konzumaciju nepasteriziranog mlijeka, ukućani su zdravi. U ambulantno urađenim analizama trombociti su bili 92; bilirubin 66; AST 405; ALT 371; GGT 307; ALP 669; rdg slika pluća bila je uredna; na ultrazvuku abdomena je nađena hepatomegalija. Ambulantno je primao: infuzije i antipiretika, a od antibiotika cefazolin i gentamicin, pet dana.

Na prijemu je bio srednje razvijen i uhranjen, tjelesne težine 87 kg, subfebrilan, hipodinamičan, eupnoičan, ikterične kože i sklera i davao je utisak srednje teškog bolesnika. Abdomen je bio u razini prsnog koša, mekan, neosjetljiv, jetra se palpivala oko 3 cm, slezena oko 1 cm, a ostali fizikalni nalaz bio je uredan. Tijekom hospitalizacije prva tri dana ima vrućicu do 38,4 stupnjeva C. U prvoj polovini boravka bolesnik je izrazito malaksao, slabije jede, bez gastričnih i drugih tegoba. U drugoj polovini boravka i na otpustu bio je bez tegoba, anikteričan, jetra se palpivala oko 1,5 cm, slezena u fiziološkim granicama.

Laboratorijski parametri tijekom hospitalizacije bili su: krvna slika uredna, dijastaze u krvi i urinu mirne, alfa fetoprotein 2,65 (<7,2 IU/mL), hormoni štitnjače i anti-TPO uredni, Monostikon test negativan; TORCH (toxoplasma, CMV, RV) IgM frakcije negativne, IgG pozitivne; biljezi hepatitisa A, B i C negativni; testiranje na hepatitis E se nije moglo uraditi; fundus okuli uredan; imunološki testovi specifični za autoimuni he-

patitis bili su negativni (anti-dsDNA IgG, anti-MCM, anti-CCP hs, anti-C1q, ANCA screen hs, tropomyosin, actinin, F-actin, LC1, LKM-1, SLA/LP, gp210, Sp100, AMA-M2). Echo abdomena: jetra je bila povećana, homogena, u hilusu mali reaktivni limfom veličine 13,4x7,5 mm, ostali nalaz uredan. Gastroskopija: oesophagitis erosiva, gastropathia biliaris reactiva, Papila Vateri tumorozno promijenjena, uzet materijal za biopsiju i preporuča se magnetna rezonancija (MR) abdomena. Nalaz biopsije: duodenitis chr. (papillitis). MRI abdomena: ne vidi se sigurnih MR znakova u smislu ekspanzivne tumorozne promjene u području papile. Nema dilatacije bilijarnih vodova. Biopsija jetre nije učinjena. U kulturi krvi je izolirana *Brucella* spp. Rose Bengalov test bio je pozitivan; serologija na brucele pozitivna (IgM pozitivan 38,1 i 20,8 IU/mL; IgG pozitivan 30,4 i 21,5 IU/mL). Od 7. dana hospitalizacije u terapiju se uključe antibiotici: doksiciklin i gentamicin, nakon 15 dana umjesto gentamicina ciprofloksacin, a zatim trimetoprim sulfametoksazol, još 15 dana.

Na ambulantnim, kontrolnim pregledima, 20 dana i šest mjeseci nakon otpusta iz bolnice, svi su laboratorijski parametri bili uredni. Osnovni laboratorijski parametri prema tjednima hospitalizacije prikazani su u tablici 1.

Tablica 1.  
Laboratorijski parametri bolesnika, tijekom tjedana hospitalizacije

Laboratorijski parametar	Tjedni hospitalizacije				SI jedinice
	1.	2.	3.	6.	
Leukociti	6,03	6,08	7,53	7,0	4,0-10,0 x 10 <sup>9</sup> /L
Eritrociti	4,49	4,70	4,75	4,60	4,34-5,72 x 10 <sup>12</sup> /L
Hemoglobin	14,0	14,3	14,5	14,0	13,8-17,5 g/dL
Trombociti	116	365	262	259	150-400 x 10 <sup>9</sup> /L
GUK	5,3	4,7	5,8	6,8	3,3-6,1 mmol/L
Ureja	4,4	5,3	5,3	4,6	1,7-8,3 mmol/L
Kreatinin	65,0	87,0	91	106	79-125 μmol/L
Uk. bilirubin	66	32,7	15,2	10,6	1,1-18,8 μmol/L
AST	371	275	37	31	0-38 U/L
ALT	405	351	70	52	0-41 U/L
ALP	669	262	95	65	40-130 U/L
GGT	388	107	40		8-61 U/L
Uk. proteini	53	69			66-87 g/L
Albumini	30	40			34-48 g/L
PV	81		68	90	70-120 %
INR	1,10		1,20		0,90-1,15 jed INR
APTT	35,0		31,4		29-37 sec

Legenda: GUK-glukoza u krvi, AST-serum aspartat aminotransferaza, ALT-alanin aminotransferaza, GGT-gama glutamil transpeptidaza, ALP-alkalna fosfataza, PV-protrombinsko vrijeme, INR-internationalni normalizirani omjer, APTT-aktivirano parcijalno trombotično vrijeme

## RASPRAVA

Od 2000. godine broj zaraženih osoba s brucelozom u BiH naglo raste i infekcije su evidentirane gotovo u cijeloj državi. Objavljeni radovi iz različitih centara u BiH pokazuju da je bruceloza postala veliki problem javnog zdravstva (1,2).

U razdoblju od 2000. do 2013. u Zeničko-dobojskoj županiji je hospitalizirano 885 bolesnika s dijagnozom bruceloze ili oko 34 % od ukupnog broja oboljelih u BiH (1). Od ukupnog broja liječenih u Službi za zarazne bolesti Županijske bolnice Zenica, akutni hepatitis uzrokovan brucelom imali su samo dvojica odraslih bolesnika (2/885; 0,22 %) (9). Dijagnoza bolesti u našeg bolesnika postavljena je na osnovi anamnestičkih, kliničkih i laboratorijskih podataka, kao i isključenjem druge etiologije hepatitisa. U kulturi krvi je izolirana *Brucella* spp, a serološki testovi na brucele su bili pozitivni. Autoimuni hepatitis i virusna etiologija hepatitisa (osim hepatitisa E) su isključeni. Biopsija jetre nije urađena, pa se ne može izričito tvrditi o kakvim se patološkim promjenama u jetri radilo. Povišenje enzima GGT i ALP su dodatno išli u prilog bolesti jetre. Nalaz gastroskopije i promjene na papili Vateri bili su upalne etiologije i sekundarno pratili akutni hepatitis, a maligni proces je isključen. Klinički i laboratorijski se radilo o akutnom hepatitisu, a najvjerojatnije o akutnom hepatitisu uzrokovanom brucelom. Dvojna antibiotska terapija provedena je tijekom 45 dana. Bolesnik je kompletno izliječen i za sada nema recidiva.

Akutni hepatitis je rijetka manifestacija bruceloze. U literaturi je malo radova iz te problematike. U retrospektivnoj studiji u Turskoj u razdoblju od 2002. do 2006. godine ukupno je prikazano 99 bolesnika s brucelozom. Samo jedan bolesnik (1,1 %) je imao akutni hepatitis uzrokovan brucelom (10); u drugoj studiji sa 120 oboljelih akutni hepatitis je imao 1 (0,8 %) bolesnik (11). Autori uz Irana 2009. godine opisuju slučaj akutnog hepatitisa uzrokovanog brucelom u bolesnika iz urbane sredine (12). Denk i Ozden (2015) prikazali su slučaj 19-godišnjeg mladića s akutnim hepatitisom uzrokovanim brucelom, leukopenijom i trombocitopenijom, koji je uspješno izliječen kombinacijom tetraciklina četiri tjedna i streptomicina tijekom tri tjedna (13).

Izvještaji iz različitih krajeva svijeta pokazali su da preporučeni terapijski režimi nisu univerzalno primjenjivi u kliničkoj praksi. Što je još važnije, ovi režimi i dalje dopuštaju mali, ali značajan postotak terapijskog pogoršanja, najčešće u obliku relapsa, u rasponu od 5 % do 15 % (14,15). Još jedna kontroverzna tema u tretmanu bruceloze je trajanje terapije. Ako je liječenje produženo, rizik od relapsa se progresivno smanjuje. Pravilan protokol za liječenje akutnog hepatitisa uzrokovanog brucelom nije jasno definiran (8). U liječenju našeg bo-

lesnika bili smo zabrinuti zbog moguće dodatne hepatotoksičnosti standardnih režima i zato je cijelo vrijeme bio hospitaliziran. Iako se tetraciklini (i rifampicin) navode kao pravi hepatoksini, pogoršanje jetrenih analiza tijekom terapije nije zabilježeno. Više autora se slažu da se hepatitis uzrokovan brucelom s dvojn timerobnom terapijom uspješno liječi i da se u odsutnosti drugih razloga (npr. hepatitis C ili alkoholizam), ciroza jetre ne razvija, bez obzira na težinu upale (15).

## ZAKLJUČAK

U ovom prikazu bolesnika akutni hepatitis je bio jedina manifestacija bruceloze. Stoga, brucelozu treba uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnozi vrućice i hepatitisa za osobe koje žive ili su posjetili endemska područja, posebno ako je bolesnikov posao s visokim rizikom za stjecanje bruceloze.

## LITERATURA

1. Ahmetagić S, Porobić-Jahić H, Koluder N i sur. Brucellosis in children in Bosnia and Herzegovina in the period 2000.-2013. *Med Glasnik* 2015; 12 (2): 177-82.
2. Obradović Z, Velić R. Epidemiological Characteristics of Brucellosis in Federation of Bosnia and Herzegovina. *Croat Med J* 2010; 51: 345-50.
3. Tandir S, Sivić S, Toromanović S, Aličajić F. Epidemiology Features of Brucellosis at the Zenica-Doboj Canton Area in Period 2000.-2007. *Med Arh* 2008; 62: 111-3.
4. Bosilkovski M, Krteva Lj, Dimzova M, Vidinic I, Sopova Z, Spasovska K. Human Brucellosis in Macedonia – 10 Years of Clinical Experience in Endemic Region. *Croat Med J* 2010; 51: 327-36.
5. Krkić-Dautović S, Hadžović-Čengić M, Mehanić S i sur. Brucellosis-emerging zoonosis in Bosnia and Herzegovina. *Int J Infect Dis* 2010; 14: 161.
6. Akritidis N, Tzivras M, Delladetsima I, Stefanaki S, Moutsopoulos HM, Pappas G. The liver in brucellosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5 (9): 1109-12.
7. Ahmetagić S, Piljić D, Smriko-Nuhanović A, Ahmetagić A, Topalović B. Kliničke i epidemiološke karakteristike bruceloze u hospitaliziranih bolesnika. *Infektol Glas* 2008; 28: 135-43.
8. Ariza J, Bosilkovski M, Cascio A i sur. Perspectives for the Treatment of Brucellosis in the 21st Century. *PLoS Med* 2007; 4 (12). doi: 10.1371/journal.pmed.0040317.
9. Hadžić E, Čalkić L, Drljević E, Mušić N. *Brucella hepatitis – prikaz slučaja. Knjiga sažetaka 20. Simpozijuma iz infektivnih bolesti s međunarodnim sudjelovanjem „Bruceloza javnozdravstveni problem Bosne i Hercegovine i regiona“*, Sarajevo 2006; 30.

10. Demirtürk N, Demirdal T, Erben N i sur. Brucellosis: a retrospective evaluation of 99 cases and review of brucellosis treatment. *Trop Doct* 2008; 38 (1): 59-62. doi: 10.1258/td.2006.006266.

11. Namiduru M, Gungor K, Dikensoy O i sur. Epidemiological, clinical and laboratory features of brucellosis: a prospective evaluation of 120 adult patients. *Int J Clin Pract* 2003; 57 (1): 20-4.

12. Asef Zadeh M, Allami A, Moayed Ala S. Acute Brucella Hepatitis in an Urban Patient. *Hepatitis Monthly* 2009; 9 (4): 310-13.

13. Denk A, Ozden M. A case of brucellosis presenting with acute hepatitis and bicytopenia. *Infez Med* 2015; 23 (2): 178-81.

14. Schmid SA, Birkenfeld G. A 37-year-old patient with fever, dyspnea and elevated transaminases after a stay in Mexico. *Med Klin (Munich)* 2010; 105 (4): 286-90. doi: 10.1007/s00063-010-1045-3.

15. Talley NJ, Eckstein RP, Gattas MR, Stiel D. Acute hepatitis and Brucella melitensis infection: clinicopathological finding. *Med J Aust* 1988; 148 (11): 587-8, 590.

## SUMMARY

### ACUTE BRUCELLA HEPATITIS – CASE REPORT

L. ČALKIĆ and L. BAJRAMOVIĆ-OMERAGIĆ<sup>1</sup>

*University of Zenica, Medical Faculty, Zenica and <sup>1</sup>Zenica Cantonal Hospital, Department of Infectious Diseases, Zenica, Bosnia and Herzegovina*

Brucellosis is probably the most common anthroponosis in the world, but in various aspects remains an enigma. A case is reported of a 64-year-old man with acute brucella hepatitis, which requires attention because it is rare in the literature. The etiology of the disease was proven by positive blood cultures and serologic test (ELISA IgM). Viral hepatitis markers and immunologic markers of autoimmune hepatitis were negative. Brucellosis should be considered in the differential diagnosis of fever and hepatitis in those who live or have visited endemic areas, especially if the patient's job is associated with a high risk of acquiring brucellosis.

**Key words:** acute hepatitis, *Brucella* spp.