

Prikaz bolesnika s brucelozom i sakroileitisom s kliničkim i epidemiološkim osvrtom

Zoran BARUŠIĆ¹⁾, dr. med.,
specijalist infektologije
Rok ČIVLJAK¹⁾, dr. med.,
specijalist infektolog
Tomislav MARETIĆ¹⁾, prim. mr. sc.,
dr. med., specijalist infektolog
Miroslav LISIĆ¹⁾, prof. dr. sc.,
dr. med., specijalist infektolog
Željko CVETNIĆ²⁾, dr. sc., dr. vet. med.,
znanstveni savjetnik
Ratimir PETROVIĆ³⁾, dr. med.,
specijalist nuklearne medicine

- ¹⁾ Klinika za infektivne bolesti
»Dr. Fran Mihaljević«, Zagreb
²⁾ Hrvatski veterinarski institut, Zagreb
³⁾ Zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od
zračenja, KBC Zagreb, Zagreb

Ključne riječi

bruceloza
sakroileitis
dijagnostika
serologija
PCR
scintigrafija

Key words

brucellosis
sacroiliitis
diagnostics
serology
PCR
scintigraphy

Primljeno: 2008–05–05

Received: 2008–05–05

Prihvaćeno: 2008–06–03

Accepted: 2008–06–03

Prikaz bolesnika

Bruceloza je zoonoza rasprostranjena u nekih domaćih i divljih životinja koja se u rijetkim slučajevima može prenijeti i na ljude. Bolesnik iz Bosne i Hercegovine zaprimljen je u našu Kliniku zbog razjašnjenja etiologije rekurentnog intermitentnog febriliteta u trajanju od skoro dva mjeseca praćenog bolovima u križima i donjim ekstremitetima zbog čega je postao nepokretan. Bolesnik je najprije hospitaliziran u kirurškoj klinici gdje su mu učinjeni radiogram kralježnice s kukovima, višeslojna kompjutorizirana tomografija i MR kralježnice na kojima je nađena protruzija diska L5/S1, ali ne i osnovni uzrok bolesti. Stoga je premješten u Kliniku radi dalje obrade i liječenja. Nadopunom anamneze doznali smo da bolesnik živi na seoskom domaćinstvu gdje se bavi uzgojem ovaca zbog čega se postavila sumnja na brucelozu. Dijagnoza bruceloze postavljena je serološkim metodama, PCR-om i izolacijom *Brucella mellitensis* iz krvi bolesnika, a scintigrafija skeleta pokazala je patološko nakupljanje radiofarmaka u sakroilijakalnim zglobovima. Provedeno je kombinirano antimikrobno liječenje kroz osam tjedana: kombinacijom doksiciklina i rifampicina šest tjedana, a potom još dva tjedna doksiciklinom i ciprofloksacinom. Bolesnik je iz Klinike otpušten u dobrom općem stanju, afebrilan, pokretan i bez simptoma bolesti. Ovim prikazom htjeli smo istaknuti važnost uzimanja epidemiološke anamneze kao i pomišljanja na brucelozu u bolesnika koji dolaze iz susjednih zemalja u kojima je bruceloza česta. Veterinarske mjere kontrole i nadzora bruceloze u životinja kao i nadzor nad stokom koja se importira iz susjednih zemalja najvažnije su preventivne mjere u sprječavanju ove bolesti i u ljudi.

A case report of brucellosis and sacroiliitis with clinical and epidemiological overview

Case report

Brucellosis is a zoonotic infectious disease found in some domestic and wild animals that in rare cases may be transmitted to humans as well. A patient from Bosnia and Herzegovina was admitted to our hospital for unclear etiology of recurrent intermitend fever lasting for almost two months accompanied by pain in the back and lower extremities causing his inability to move. The patient was at first hospitalized in a surgical clinic where spine and hip radiogram was performed as well as multislice computer tomography and magnetic resonance imaging of the spine that showed disc protrusion at L5/S1, but not the underlying cause of disease. Therefore, he was transferred to our hospital for further examination and treatment. Additional patient history revealed that the patient lived on a homestead where he raised sheep which is why brucellosis was suspected. Brucellosis diagnosis was confirmed by serological testing, PCR and isolation of *Brucella mellitensis* from the patient's blood sample, and skeletal scintigraphy showed a pathological accumulation of radioactive agents in the sacroiliac joints. A combined antimicrobial therapy lasting for eight weeks was administered: a combination of doxycycline and rifampicin for six weeks, then additional two weeks of doxycycline and ciprofloxacin. The patient was discharged from hospital in good general condition, without fever, able to move and without disease symptoms. This case report underlines the importance of collecting epidemiological data as well as considering brucellosis in patients coming from neighbouring countries where brucellosis is common. Veterinary measures for brucellosis control and surveillance in animals as well as surveillance of cattle imported from neighbouring countries are most important preventive measures for disease transmission among humans.

Uvod

Bruceloza je zoonoza koja je osobito rasprostranjena u nekih domaćih i divljih životinja, a u rijetkim slučajevima bolest se može prenijeti i na ljude. Čovjek se najčešće zaraži direktnim ili indirektnim kontaktom sa zaraženim životinjama, najčešće ovcama, kozama, govedima i svinjama, ingestijom kontaminiranog mlijeka ili inhalacijom inficiranog aerosola i sekreta. Najznačajniji uzročnici bolesti u čovjeka su *Brucella abortus*, *B. melitensis*, te *B. suis* biovar 1 i 3 [1, 2]. Dijagnostika bruceloze danas se zasniva na epidemiološkim i anamnestičkim podacima i kliničkim simptomima koji nisu karakteristični. Konačna etiološka dijagnoza postavlja se izolacijom brucela iz krvi, koštane srži ili drugih tkiva, te serološkim metodama i lančanom reakcijom polimerazom (PCR, od engl. *Polymerase Chain Reaction*) [1, 3]. Bruceloza je sistemska bolest, a najteže kliničke slike javljaju se pri afekciji srca i središnjeg živčanog sustava. Koštano-zglobni sustav zahvaćen je u 20–60 % slučajeva [1]. S epidemiološkog stajališta za Republiku Hrvatsku najznačajniji su slučajevi bolesti uzrokovani nekontroliranim uvozom stoke iz Bosne i Hercegovine [4, 5] što treba imati na umu svaki kliničar koji se susreće s bolesnicima koji dolaze iz susjednih zemalja i/ili imaju simptome bolesti koji upućuju na brucelozu.

Prikaz bolesnika

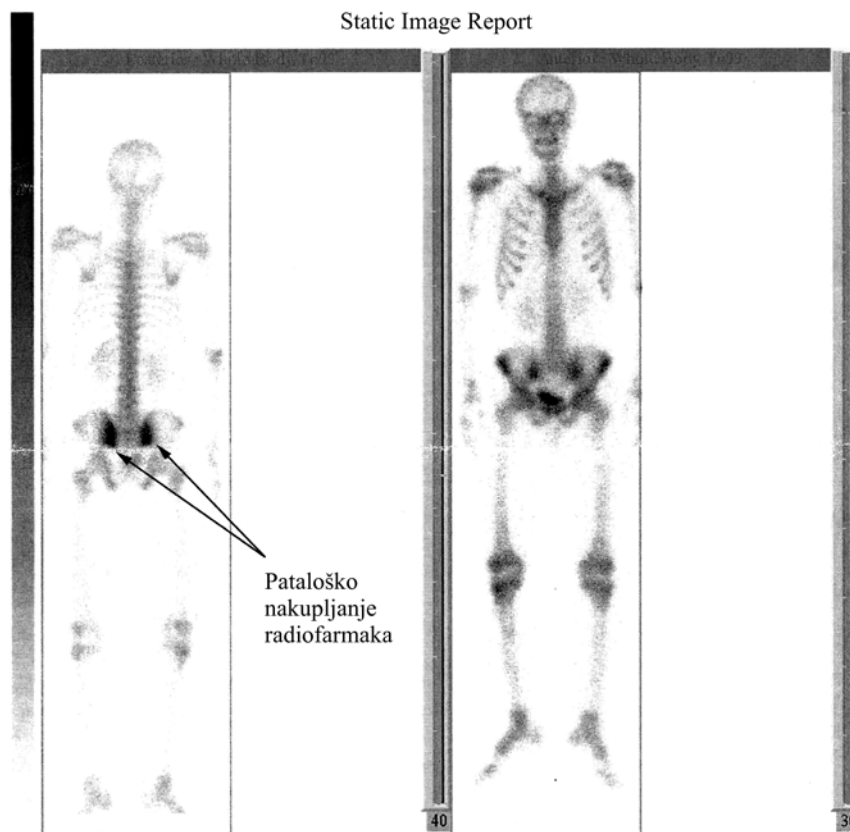
Dvadesetdvogodišnji električar iz Posušja, Bosna i Hercegovina, premješten je u Kliniku za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević« iz Klinike za traumatologiju u Zagrebu radi razjašnjenja etiologije rekurirajućeg intermitentnog febriliteta praćenog bolovima u lumbalnom dijelu kralježnice sa širenjem u donje ekstremitete. Bolest je počela dva mjeseca prije hospitalizacije bolovima koji su u početku bili izraženi samo u lumbalnom dijelu kralježnice i desnom kuku, a kasnije su se počeli širiti i u desnu natkoljenu. Bolesnik je povremeno bio febrilan do 39 °C, često uz tresavice, u periodima od po dva do tri dana, između kojih je bio afebrilan. Osip, otok zglobova, glavobolja, fotofobiju i noćno znojenje nije imao. U mjestu stanovanja započeta je inicijalna obrada, a zbog febriliteta je indicirano liječenje cefuroksim-aksetilom koji je uzimao pet dana. Međutim, simptomi su progredirali unatoč liječenju uz razvoj sve jačih bolova u lumbalnom dijelu kralježnice, sada sa širenjem i u lijevu nogu. Otprilike mjesec dana od početka bolesti bolesnik je zbog bolova postao nepokretan. Zbog toga je najprije hospitaliziran u Klinici za traumatologiju u Zagrebu gdje mu je učinjena višeslojna kompjutorizirana tomografija (od engl. *multislice computed tomography* – MSCT) kralježnice koja je pokazala protruziju diska L5/S1, dok se na radiogramu kralježnice s kukovima, te na MR kralježnice nije našlo drugih abnormalnosti koštano-zglobnog sustava. Kako su kirurzi isključili potrebu za daljnjom obradom i eventualnim kirurškim liječe-

njem, bolesnik je dogovorno premješten u našu Kliniku radi razjašnjenja etiologije nejasnog febrilnog stanja.

Po prijemu u Kliniku nadopunom anamneze doznali smo da bolesnik živi na seoskom domaćinstvu gdje se bavi uzgojem ovaca. Hrani se mlijekom i mliječnim proizvodima iz domaće proizvodnje. Kod prijema je bolesnik bio afebrilan, urednih vitalnih funkcija, ali nepokretan uz smanjenu pokretljivost donjih ekstremiteta zbog bolova, osobito u lijevom kuku; ostali klinički status bio je uredan. Laboratorijski nalazi kod prijama pokazali su umjerenu aktivnost upalnih parametara (SE 60 mm/h, CRP 75 mg/L, fibrinogen 8,58 g/L), uz leziju jetre (AST 44 U/L, ALT 127 U/L, GGT 298 U/L), LDH 449 U/L, albumino-globulinsku inverziju (ukupni albumini u serumu 35 g/L, globulini 40 g/L). Ostali laboratorijski nalazi, uključujući kompletnu krvnu sliku, GUK, ureu, kreatinin, elektrolite, bilirubin, alkalnu fosfatazu, kreatinin kinazu, urin, bili su uredni, kao i nalaz cerebrospinalnog likvora, EKG, RTG srca i pluća i UZV abdomena. U cilju razjašnjenja uzroka vrućice nepoznatog uzroka kod bolesnika su učinjene brojne mikrobiološke pretrage, uključujući serologiju na EBV, CMV, HIV, viruse hepatitisa A, B i C, klamidije, toksoplazmu, *Treponema pallidum*, *Boreliu burgdorferi*, kao i višekratno urinokulturu i hemokulture, ali su svi nalazi bili uredni. Također su učinjeni i imunološki testovi (RF, ANA, ANCA, krioglobulini) koji su bili negativni. Uzimajući u obzir epidemiološke podatke, poslani su uzorci krvi i u Hrvatski veterinarski institut (HVI) u Zagrebu radi dijagnostike na brucelu gdje je serološkim metodama (Rose-Bengal test, RVK) i PCR-om potvrđena dijagnoza bruceloze. Naknadno je dijagnoza potvrđena i izolacijom *Brucella sp.* iz krvi koja je dokazana i u našem mikrobiološkom laboratoriju, kao i u uzorku krvi poslanom u HVI gdje je klasičnim mikrobiološkim metodama i PCR-om dokazana *Brucella melitensis*. Izolat je bio osjetljiv na kotrimoksazol, ciprofloksacin i tetracikline.

Po dokazu bruceloze učinjena je i ehokardiografija kojom se nađe blaža regurgitacija pulmonalne valvule, bez znakova endokarditisa. Scintigrafija skeleta pomoću Tc-99m MDP pokazala je intenzivno patološko nakupljanje radiofarmaka u oba sakroilijakalna zgloba, a vrijednosti sakroilijakalnih indeksa bile su obostrano povišene tj. u patološkim granicama u odnosu na dob bolesnika (vidi Slika 1).

Bolesnik je inicijalno liječen simptomatski za koje vrijeme su uzimani uzorci za mikrobiološku obradu. Prvih dana hospitalizacije bio je subfebrilan uz jake bolove u lijevom kuku usljed čega je bio potpuno nepokretan. Po pripisjeću pozitivnog nalaza serologije na brucelozu, započelo se ciljano antimikrobno liječenje kombinacijom doksiciklina (200 mg dnevno) i rifampicina (900 mg dnevno). Na provedeno liječenje tek nakon dva tjedna bolesnik postaje afebrilan uz postupno poboljšanje općeg stanja i smirivanje bolova. U konačnici je bolesnik otpušten iz Klinike u dobrom općem stanju, afebrilan, pokretan i bez simpto-



Slika 1. Scintigrafija skeleta s Tc-99m MDP u našeg bolesnika: patološko nakupljanje radiofarmaka u oba sakroilijakalna zgloba (vidi strelice)

Figure 1. Skeletal scintigraphy with Tc-99m MDP in our patient: pathological accumulation of radioactive agents in the sacroiliac joints (see arrows)

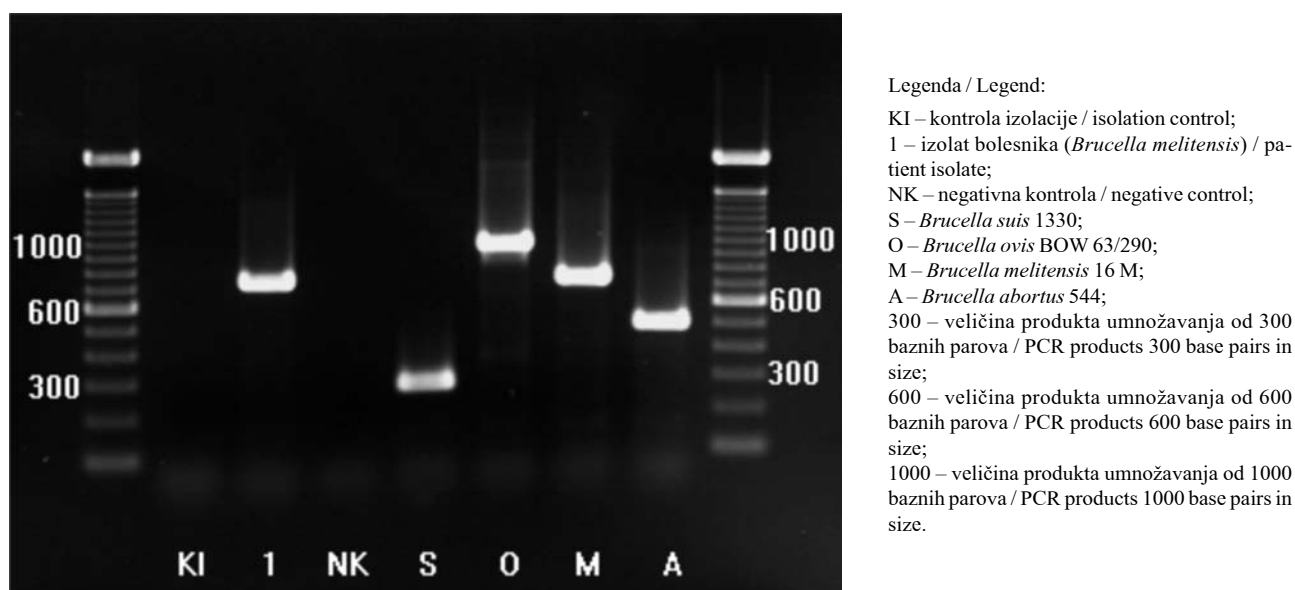
ma bolesti. Preporučeno mu je da dovrši peroralno liječenje kombinacijom doksiciklina i rifampicina do ukupno šest tjedana, a potom liječenje nastavi još dva tjedna doksiciklinom i ciprofloksacinom (1500 mg dnevno) što je bolesnik i učinio, ali se nastavio kontrolirati kod nadležnog liječnika po mjestu stanovanja.

Rasprava

U ovom radu prikazan je bolesnik sa sakroileitismom kod kojega je potvrđena etiološka dijagnoza bruceloze. Bolest se u početku očitovala općim infektivnim simptomima, ali s ranim zahvaćanjem koštano-zglobnog sustava, što je ostalo neprepoznato. Nerijetko se bruceloza očituje samo općim infektivnim sindromom, pa diferencijalno-dijagnostički ulazi u spektar bolesti koje su uzrok vrućice nepoznatog uzroka zbog čega je u obradi takvih bolesnika potrebno pomišljati i na neke druge rjeđe infektivne i neinfektivne uzroke [6]. Uzevši u obzir važan podatak iz epidemiološke anamneze o profesionalnoj orijentaciji i prehrambenim navikama našeg bolesnika, posumnjali smo na brucelozu što je dovelo do razjašnjenja etiologije bolesti našeg bolesnika.

Dijagnoza bruceloze postavljena je serološkim metodama (Rose-Bengal test, RVK), molekularnim metodama (PCR) i izolacijom *Brucella sp.* iz krvi što je zlatni standard u potvrđivanju dijagnoze ove zoonoze [1–3]. PCR ima velike prednosti nad standardnim bakteriološkim metodama, iznimno je osjetljiva i znatno brža dijagnostička metoda u postavljanju dijagnoze bruceloze. Za dokaz pripadnosti rodu *Brucella* mi smo koristili početnice BRU-UP i BRU-LOW koje su specifične za dio gena koji kodira sintezu proteina BCSP-31. Ovaj protein je membranski antigen karakterističan za rod *Brucella*. Za dokaz pripadnosti vrsti, koristili smo mješavinu pet početnica specifičnih za razlikovanje biovara 1 i 2 *B. abortus*, biovara 1, 2 i 3 *B. melitensis*, biovara 1 *B. suis* i *B. ovis* na osnovi nukleotidnog sastava insercijske sekvence IS 711. Proizvode umnažanja razdvojili smo u 2%-tnom agaroznom gelu i obojili ih ethidium bromidom. Vizualizacija produkta umnažanja izvršena je pomoću UV transluminatora kamerom BioCapt Document Sistem (Vilbert Lourmat). Očekivana veličina produkta umnažanja za *B. abortus* iznosi 495 bp, *B. melitensis* oko 731 bp, *B. suis* 285 bp i *B. ovis* 976 bp (vidi Slika 2).

Koštano-zglobni sustav nerijetko je zahvaćen kod bruceloze, a može biti zahvaćen bilo koji njegov dio. Scinti-



Slika 2. Dokaz *Brucella melitensis* lančanom reakcijom polimerazom
Figure 2. Evidence of *Brucella melitensis* by polymerase chain reaction

grafija skeleta korisna je metoda u otkrivanju koštano-zglobnih manifestacija bruceloze, osobito u slučaju relapsa i progresije bolesti. Lokalizacija i distribucija promjena koja se nađe scintigrafijom korisna je i u donošenju odluke o liječenju bolesnika s brucelozom [9–11].

Naime, liječenje bruceloze provodi se uvijek kombinacijom dva ili više antimikrobna lijeka, najčešće doksiciklina i aminoglikozida (gentamicina ili streptomicina) ili doksiciklina i rifampicina, ili kotrimoksazola i gentamicina. Liječenje se provodi nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci, ovisno o kliničkom obliku bolesti i kliničkom odgovoru na liječenje. Kako smo kod našeg bolesnika lumbalnom punkcijom isključili meningitis, a ehokardiografski je bio isključen i endokarditis, liječenje smo proveli kroz ukupno osam tjedana što je u skladu s preporukama iz literature [1, 2, 7, 8].

Zaključak

U ovom radu prikazali smo bolesnika s brucelozom u kojeg se bolest očitovala sakroileitisom koji je doveo do nepokretnosti do tada zdravog mladića jer bolest nije bila na vrijeme prepoznata i odgovarajuće liječena. Prikazom smo htjeli istaknuti važnost uzimanja epidemiološke anamneze, kao i pomišljanja na brucelozu u bolesnika koji dolaze iz susjednih zemalja ili dolaze u kontakt sa životinjama i hranom iz tih zemalja. Pojavnosti bruceloze u našoj zemlji u mnogome pridonosi činjenica da graničimo sa zemljama u kojima je bruceloza česta i koja u našu zemlju često biva importirana stokom. Stoga su veterinarske mjere kontrole i nadzora bruceloze u životinja kao i nadzor nad stokom koja se importira iz susjednih zemalja najvažnije preventivne mjere u sprječavanju ove bolesti i u ljudi [5].

Literatura:

- [1] Young EJ. *Brucella species*. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ur. Principles and practice of infectious diseases. 5. izd. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005:2669–74.
- [2] Jeren T. *Brucella species*. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schoenwald S, ur. Infektologija. Zagreb: Profil, 2006: 629–31.
- [3] Bricker BJ, Halling SM. Differentiation of *Brucella abortus* bv. 1, 2, and 4, *Brucella melitensis*, *Brucella ovis*, and *Brucella suis* bv. 1 by PCR. J Clin Microbiol 1994;32(11):2660–6.
- [4] Cvetnić Ž, Gašpar A, Listeš E i sur. Epizootija bruceloze u ovaca i koza na području južne Hrvatske. Vet stanica 2006;37(2):69–75.
- [5] Punda-Polić V, Cvetnić Ž. Human brucellosis in Croatia. Lancet Infect Dis 2006;6(9):540–1.
- [6] Finch RG, Davies GR, Čivljak R. Vrućica nepoznata uzroka. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schoenwald S, ur. Infektologija. Zagreb: Profil International, 2006:123–7.
- [7] Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Sande MA, ur. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2008. 38. izd. Sperryville: Antimicrobial Therapy, Inc, 2008:53.
- [8] Skalsky K, Yahav D, Bishara J, Pitlik S, Leibovici L, Paul M. Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2008;336(7646): 701–4.
- [9] Aydin M, Fuat Yapar A, Savas L, et al. Scintigraphic findings in osteoarticular brucellosis. Nucl Med Commun 2005;26(7):639–47.
- [10] Guglielmino A, Sorbello M, Murabito P, et al. A case of lumbar sciatica in a patient with spondylolysis and spondylolysthesis and underlying misdiagnosed brucellar discitis. Minerva Anestesiol 2007;73(5):307–12.
- [11] Cordero-Sánchez M, Alvarez-Ruiz S, López-Ochoa J, Garcia-Talavera JR. Scintigraphic evaluation of lumbosacral pain in brucellosis. Arthritis Rheum 1990;33(7):1052–5.