

Λοίμωξη από *Brucella abortus* σε ασθενή με αλκοολική ηπατοπάθεια

Ι.Σ. Παπανικολάου,¹ Σ.Π. Ντουράκης,¹
Β.Χ. Παπαδημητρίου,¹ Κ. Πετράκη,²
Σ.Ι. Χατζηγιάννης¹

¹ Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική

² Παθολογοανατομικό Εργαστήριο,
Ιπποκράτειο ΠΓΝΑ, Αθήνα

Brucella abortus infection in a patient with alcoholic
hepatitis

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου: Αλκοολική ηπατίτιδα, Αλκοολική κίρρωση, Βρουκέλωση, *Brucella abortus*

Η αλκοολική ηπατίτιδα είναι νόσημα συχνά εμπύρετο, που μπορεί να συνοδεύεται από εκδηλώσεις ηπατικής ανεπάρκειας. Η κλινική της εικόνα ενίοτε συγχέεται με λοιμώξεις που προκαλούν ρήξη της αντιρρόπησης της αλκοολικής ηπατοπάθειας. Ιδιαίτερα προβλήματα διαφορικής διάγνωσης δημιουργούνται όταν συνυπάρχει ασυνήθης λοίμωξη. Η βρουκέλωση είναι νόσος που ενδημεί στη χώρα μας, αν και η αναφορά της στις αρμόδιες υπηρεσίες είναι ελλιπής. Η λοίμωξη όμως από *Brucella abortus* είναι ασυνήθης στην Ελλάδα.¹

Περιγράφεται ασθενής με αλκοολική ηπατίτιδα, που νοσηλεύθηκε λόγω λοίμωξης από *Brucella abortus*, η

Υποβλήθηκε 25.1.2000
Εγκρίθηκε 6.11.2000

οποία προκάλεσε ρήξη της αντιρρόπησης της ηπατικής νόσου και σημαντικά προβλήματα διαφορικής διάγνωσης.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Ασθενής ηλικίας 36 ετών εισήχθη στην Κλινική λόγω οιδημάτων κάτω άκρων από 10ημέρου και πυρετού μέχρι 38 °C με ρίγος από 3ημέρου. Ανέφερε κατάχρηση οινοπνευματωδών ποτών (κατανάλωση περίπου 300 g αιθυλικής αλκοόλης ημερησίως από 20ετίας περίπου) και ήταν καπνιστής (40 πακέτα-χρόνια).

Από την αντικειμενική εξέταση διαπιστώθηκαν θερμοκρασία 37,4 °C, αρτηριακή πίεση 110/80 mmHg, σφύξεις 88/min, αγγειωματώδεις σπίλοι στο θωρακικό τοίχωμα, ικτερική χροιά των επιπεφυκότων, ηπατικές παλάμες, συρίπτοντες σε αμφοτέρα τα πνευμονικά πεδία, οιδήματα κάτω άκρων. Το ήπαρ ήταν σκληρό, ανώδυνο, ψηλαφητό 9 cm κάτω από το δεξιό πλευρικό τόξο, με αύξηση του μεγέθους και των 2 λοβών. Ο σπλήνας ήταν ψηλαφητός 8 cm κάτω από το αριστερό πλευρικό τόξο.

Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκαν τα εξής: Hct 38,5%, Hb 12,1 g/dL, MCV 105,1 fL, MCH 33,2 pg, MCHC 31,6 g/dL, λευκά αιμοσφαίρια 8810/mm³ (πολυμορφοπύρρνα 54%, λεμφοκύτταρα 33%, μεγάλα μονοπύρρνα 12%, νωσινόφιλα 1%), αιμοπετάλια 140.000/mm³, ΤΚΕ 62 mm, σίδηρος 115 μg/dL, σιδηροφιλίνη 138 mg/dL, φερρίνη >1.000 ng/mL, Β₁₂ 727 pg/mL, φυλλικό οξύ 7,3 ng/mL, ουρία 17 mg/dL, κρεατινίνη 0,8 mg/dL, γλυκόζη 76 mg/dL, χοληστερίνη 122 mg/dL, τριγλυκερίδια 104 mg/dL, ολικά λευκώματα 7 g/dL, λευκωματίνη 2,8 g/dL, AST 130 U/L, ALT 63 U/L, ALP 138 U/L, γ-GT 308 U/L, ολική χοληρυθρίνη 3,5 mg/dL, άμεση χοληρυθρίνη 1,49 mg/dL, LDH 216 U/L, αμυλάση 154 U/L, CPK 51 U/L, Na 137 mEq/L, K 4,6 mEq/L, Ca 9,4 mg/dL, χρόνος Quick 17,9 sec (INR 1,5), aPTT 42,3 sec, ινωδογόνο 300 mg/dL, DD<0,25 mg/dL, FS (-), ουρικό οξύ 2,1 mg/dL, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (-), VDRL (-), αντι-HIV (-), HBsAg (-), αντι-HCV (+), HCV-RNA (+), α₁-εμβρυϊκή πρωτεΐνη 12,4 ng/mL. Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων: Λευκωματίνη 36,3%, α₁ 5,2%, α₂ 9,6%, β 9%, γ 39,9%.

Ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών: IgG 1630 mg/dL (φυσιολογικές τιμές, ΦΤ: 600–1540), IgA >650 mg/dL (ΦΤ: 70–400), IgM 243 mg/dL (ΦΤ: 55–350).

Γενική ούρων: Ειδικό βάρος 1010, pH 6,5, πυοσφαίρια 10–12 κ.ο.π., αρκετά επιθήλια.

Καλλιέργεια ούρων (-).

Ακτινογραφία θώρακος: Φυσιολογική. Ηλεκτροκαρδιογράφημα: Φυσιολογικό.

Από το υπερηχογράφημα άνω κοιλίας διαπιστώθηκε ηπατομεγαλία, σπληνομεγαλία και μικρή ποσότητα ασκίτικου υγρού.

Στην αξονική τομογραφία άνω κοιλίας αναδείχθηκαν ηπατομεγαλία και διάχυτη μείωση της πυκνότητας του ηπατικού παρεγχύματος ως επί λιπώδους διήθησης, σπλήνας με αυξημένο μέγεθος αλλά με ομοιογενές παρέγχυμα και ασκίτική συλλογή.

Γαστροσκόπηση: Ο βλεννογόνος του κατώτερου οισοφάγου, του σώματος, του άντρου και του βολβού του δωδεκαδακτύλου παρουσίαζε έντονη ερυθρότητα.

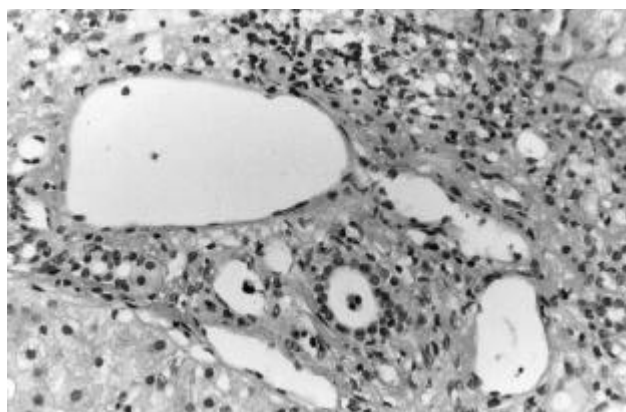
Σε καλλιέργειες αίματος αναπτύχθηκε *Brucella abortus*, ενώ η συγκολλητινοαντίδραση Wright ήταν θετική σε τίτλο 1/1600.

Η ιστολογική εξέταση της διά βελόνης βιοψίας του ήπατος έδειξε αλλοιώσεις αλκοολικής ηπατίτιδας (εικόνες 1, 2). Δεν διαπιστώθηκαν κοκκίωματα.

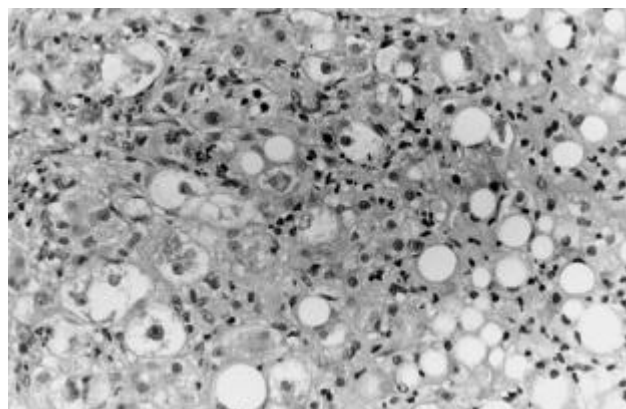
Ο ασθενής τέθηκε σε αγωγή με δοξυκυκλίνη 100 mg 2 φορές ημερησίως από το στόμα και νετιλμικίνη 100 mg ενδοφλεβίως 2 φορές ημερησίως για 21 ημέρες. Ο πυρετός υποχώρησε την 7η ημέρα. Η αγωγή συνεχίστηκε με δοξυκυκλίνη και ριφαμπικίνη 600 mg ημερησίως, για 8 εβδομάδες.

ΣΧΟΛΙΟ

Η αλκοολική ηπατίτιδα είναι εμπύρετο νόσημα, που πολύ συχνά εκδηλώνεται με συμπτωματολογία ηπατικής ανεπάρκειας και πυλαίας υπέρτασης (οιδήματα και ασκίτική συλλογή).^{2,3} Έτσι, μπορεί να προκαλεί προβλήματα διαφορικής διάγνωσης από λοιμώδη νοσήματα, ενώ μπορεί και να συνυπάρχει με αυτά. Εργαστηριακά, χαρακτηρίζεται από αύξηση της AST και της ALT, ενώ το πηλίκο AST/ALT είναι μεγαλύτερο του 2. Η γ-GT και η χολερυθρίνη παρουσιάζουν αύξηση, ο χρόνος προθρομβίνης είναι παρατεταμένος, ενώ η λευκωματίνη μειωμένη.⁴ Η αλκοολική ηπατίτιδα θα μπορούσε να δικαιολογήσει όλη τη συμπτωματολογία και τα εργαστηριακά ευρήματα που εμφάνισε ο ασθενής μας. Τόσο ο πυρετός όσο και η εμφάνιση σημείων ρήξης της αντιρρόπησης της κίρρωσης (ίκτερος, ασκίτης, οιδήματα κάτω άκρων) είναι κλινικές εκδηλώσεις που θα μπορούσαν να ερμηνευθούν στα πλαίσια της αλκοολικής ηπατοπάθειας, αλλά και να αποδοθούν σε υποκείμενη λοίμωξη, που θα είχε προκαλέσει τη ρήξη της αντιρρόπησης με τις εκδηλώσεις της ηπατικής ανεπάρκειας.^{2,3} Ωστόσο, από διαγνωστικής σκοπιάς, είναι αξιοσημείωτο ότι ο ασθενής μας παρουσίαζε σημαντική σπληνομεγαλία, εύρημα ασύνθετο στην αλκοολική ηπατοπάθεια.³ Έτσι, η διαφορική διάγνωση έπρεπε να προσανατολιστεί προς λοιμώξεις, στις κλινικές



Εικόνα 1. Αλκοολική ηπατοπάθεια. Ύψωση, διάταση πυλαίου διαστήματος και μέτρια φλεγμονώδης διήθηση αυτού, κυρίως από ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρνα λευκοκύτταρα (ιστοχημική χρώση αιματοξυλίνης-πασίνης $\times 200$).



Εικόνα 2. Αλκοολική ηπατοπάθεια. Στεάτωση, εκφυλιστικές αλλοιώσεις ηπατοκυττάρων (υποστρόγγυλο σχήμα, διαυγές πρωτόπλασμα), σωματία Mallory, ενδολοβιακές φλεγμονώδεις διηθήσεις αποτελούμενες κυρίως από ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρνα λευκοκύτταρα (ιστοχημική χρώση αιματοξυλίνης-πασίνης $\times 200$).

εκδηλώσεις των οποίων συμπεριλαμβάνεται η σημαντική διόγκωση του σπληνός, όπως η σπλαχνική λείψμανίαση, η ελονοσία, ο τυφοειδής πυρετός και η βρουκέλωση. Η διάγνωση της βρουκέλωσης βασίστηκε στην καλλιέργεια αίματος και στη συγκολλητινοαντίδραση Wright. Το επιδημιολογικό ιστορικό ήταν επίσης συμβατό, αφού ο ασθενής κατανάλωνε συστηματικώς γαλακτοκομικά προϊόντα από μη παστεριωμένο γάλα αγελάδας κατά τη διάρκεια της παραμονής του στον τόπο καταγωγής του.

Σε ασθενείς με βρουκέλωση μπορεί να διαπιστωθούν ηπατομεγαλία (0,5–10% στις περισσότερες μελέτες) και αύξηση της χολερυθρίνης ή και των ηπατικών ενζύμων, που μπορεί να φθάσει σε επίπεδα οξείας ηπατοκυτταρικής βλάβης.^{5–9} Η ιστολογική εξέταση της βιοψίας του ήπατος συνήθως δείχνει μη ειδικές αντιδραστικές αλλοιώσεις, όπως υπερπλασία των κυττάρων Kupffer, φλεγμονώδη

λεμφοκυτταρική διήθηση των πυλαίων διαστημάτων και εστιακές νεκρώσεις. Τα μικροκοκκίωματα ή επιθηλιοειδή κοκκίωματα που συνοδεύουν τη φλεγμονή μπορεί να παρουσιάζουν ινιδιοειδή νέκρωση και να μιμούνται τα κοκκίωματα της φυματίωσης ή της ιστιοκυττάρωσης.¹⁰⁻¹³ Στον ασθενή που περιγράφεται δεν διαπιστώθηκαν ανάλογα ιστολογικά ευρήματα. Η ιστολογική εξέταση της βιοψίας του ήπατος έθεσε τη διάγνωση της αλκοολικής μόνο ηπατοπάθειας (εικόνες 1, 2) και θα μπορούσε να αποπροσανατολίσει από την ορθή διάγνωση της συνύπαρξης με συγκεκριμένη υποκείμενη λοίμωξη. Η βρουκέλωση αποτέλεσε προφανώς την αιτία του πυρετού και της ρήξης της αντιρρόπησης της αλκοολικής ηπατοπάθειας.

Στη διεθνή βιβλιογραφία δεν έχει περιγραφεί έως τώρα συσχέτιση αλκοολικής ηπατοπάθειας και βρουκέλωσης. Η έλλειψη ανάλογης περιγραφής μπορεί να εξηγηθεί εν μέρει από το γεγονός ότι η βρουκέλωση πολύ συχνά διαφεύγει της διάγνωσης. Υπολογίζεται ότι στις Ηνωμένες Πολιτείες, όπου η αλκοολική ηπατοπάθεια είναι συχνή, μόνο το 4–10% των περιπτώσεων βρουκέλωσης αναγνωρίζεται και καταγράφεται από τα ειδικά κέντρα αναφοράς.¹³ Στην Ελλάδα, παρότι η αναφορά και καταγραφή των κρουσμάτων βρουκέλωσης είναι ελλιπής,^{1,14,15} η νόσος θεωρείται ενδημική. Όμως, τα περισσότερα περιστατικά βρουκέλωσης οφείλονται στην *B. melitensis* και όχι στην *B. abortus*, που ήταν το αίτιο στον ασθενή μας.

Τέλος, ένα ακόμη πρόβλημα που ανακύπτει στην αντιμετώπιση ασθενών με χρόνια ηπατοπάθεια και βρουκέλωση είναι η ανάγκη λήψης επί μακρό χρονικό διάστημα φαρμάκων (όπως η ριφαμπικίνη, η οποία δόθηκε στην περιγραφόμενη περίπτωση ως αναγκαίο συμπληρωματικό βακτηριοκτόνο φάρμακο), με κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών από το ήπαρ. Έτσι, χρειάζεται στενή παρακολούθηση του ασθενούς, κλινικώς και εργαστηριακώς.

Ο ασθενής μας έπασχε και από χρόνια HCV-λοίμωξη, γεγονός συμβατό με τον αναφερθέντα αυξημένο επιπολασμό HCV-λοίμωξης σε άτομα που κάνουν κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης.¹⁶ Όμως, τα ιστολογικά ευρήματα ήταν περισσότερο συμβατά με αλκοολική ηπατοπάθεια. Εξάλλου, η χρόνια HCV-λοίμωξη μόνο σε προχωρημένο στάδιο, έπειτα από μακροχρόνια διαδρομή, μπορεί να εκδηλωθεί με κλινική εικόνα μη αντιρροπούμενης κίρρωσης του ήπατος. Έτσι, η HCV-λοίμωξη δεν θεωρήθηκε ως πιθανό αίτιο της κλινικής συμπτωματολογίας του ασθενούς μας.

Συμπερασματικώς, σε ασθενή με ιστορικό κατάχρησης αιθυλικής αλκοόλης και εκδηλώσεις ηπατικής ανεπάρκειας και πυρετό, θα πρέπει να συζητείται και το

ενδεχόμενο ασυνήθων λοιμώξεων, όπως η βρουκέλωση, που μπορεί να αποτελούν και την αιτία ρήξης της αντιρρόπησης.

ABSTRACT

***Brucella abortus* infection in a patient with alcoholic hepatitis**

I.S. PAPANIKOLAOU,¹ S.P. DOURAKIS,¹
V.C. PAPADIMITROPOULOS,¹ K. PETRAKI,²
S.J. HADZIYANNIS¹

¹Academic Department of Medicine,
²Department of Pathology, Hippokration
General Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2000, 17(6):612–615

Alcoholic hepatitis is often a febrile disease and it may present with manifestations of liver failure. The diagnosis of co-existing infection is important but may be difficult, especially if the infectious agent is rare or underdiagnosed. Infection by *Brucella abortus* is very rare in Greece. The case is presented of a 36 year-old male with a history of alcohol abuse, who was admitted to hospital due to edema of the lower extremities which persisted for 10 days and a 3-day fever. Physical examination revealed jaundice, hepatomegaly, marked splenomegaly and ascites. *Brucella abortus* was isolated from blood cultures and serological tests were positive in high titers. The liver biopsy was consistent with alcoholic hepatitis. In conclusion, in a patient with alcoholic hepatitis presenting with fever and manifestations of decompensation of liver function, the differential diagnosis should include the possibility of a co-existing infection.

Key words: Alcoholic cirrhosis, Alcoholic hepatitis, *Brucella abortus*, Brucellosis

Βιβλιογραφία

1. ΚΑΝΣΟΥΖΙΔΟΥ-ΚΑΝΑΚΟΥΔΗ Α. Βρουκέλωση. Μια νόσος που συνεχίζει να αποτελεί πρόβλημα στην Ελλάδα. *Ιατρική* 1998, 73:371–376
2. SHERLAK SM, DOOLEY J. Alcohol and the liver. In: *Disease of the Liver and the Biliary System*. 10th ed. Blackwell Science, Oxford, 1997:385–403
3. EL-NEWIHI HM, MIHAS AA. Alcoholic hepatitis. *Postgrad Med* 1994, 96:61–70
4. HILL DB, KUGELMAS M. Alcoholic liver disease. *Postgrad Med* 1998, 103:261–275
5. SNAPP N. Brucellosis. In: Dambro MR (ed) *Griffith's 5 Minute Clinical Consult*. Williams and Wilkins, Baltimore, 1995:154–155
6. SALATA RA. Brucellosis. In: Bennet JC, Plum F (eds) *Cecil Textbook of Medicine*. 20th ed. Saunders, Philadelphia, 1996:1678–1680

7. HO H, ZUCKERMAN MJ, SCHAEFFER L, POLLY SM. Brucellosis: Atypical presentation with abdominal pain. *Am J Gastroenterol* 1986, 81: 375-377
8. AL FARAJ S. Acute abdomen as atypical presentation of brucellosis: report of two cases and review of literature. *J R Soc Med* 1995, 88:91-92
9. LOSURDO G, TIMITILLI A, TASSO L, CARLI C, CIUCHINI F, ADONE R ET AL. Acute hepatitis due to brucella in a 2 year old child. *Arch Dis Child* 1994, 71:387
10. VALLEJO JG, STEVENS AM, DUTTON RV, KAPLAN SL. Hepatosplenic abscesses due to *Brucella melitensis*: report of a case involving a child and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1996, 22:485-489
11. MADKOUR MM. Brucellosis. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin IB, Kasper DL, Haueser SL, Long DL (eds) *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. McGraw-Hill, New York, 1998:969-971
12. WILLIAMS RK, CROSSLEY K. Acute and chronic hepatic involvement of brucellosis. *Gastroenterology* 1992, 83:455-458
13. SATTI MB, AL-FREIHI H, IBRAHIM EM, ABU-MELHAΛ, AL-GHASSAB G, AL-IDRISI HY ET AL. Hepatic granuloma in Saudi Arabia: a clinicopathological study of 59 cases. *Am J Gastroenterol* 1990, 85:669-674
14. ΓΑΛΑΝΑΚΗΣ Ν. Βρουκέλωση. Στο: Σφηκάκης Π, Γιαμαρέλλου Ε και συν (Συντ.) *Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Θεραπεία*. Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα, 1991:701-708
15. ΧΡΗΣΤΟΥ Α, ΝΤΑΛΕΚΟΣ Γ, ΤΣΙΑΝΟΣ Ε, ΜΠΟΥΡΑΝΤΑΣ Κ. Ασκήτης: Ασυνήθης εκδήλωση μελιταίου πυρετού. *Ιατρική* 1995, 67:77-79
16. ROSMAN AS, WARAICHA, GALVIN K, CASIANO J, PARONETTO F, LIEBER CS. Alcoholism is associated with hepatitis C but not hepatitis B in an urban population. *Am J Gastroenterol* 1996, 91:498-505

Corresponding author:

S.P. Dourakis, 28 Achaia street, GR-115 23 Athens, Greece

