

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Νεότερα δεδομένα για τη διάγνωση και την αντιμετώπιση της βρουκέλωσης

Η βρουκέλωση είναι ζωνοσός που μεταδίδεται στον άνθρωπο συνήθως από προσβεβλημένα ζώα ή τα προϊόντα τους. Σε παγκόσμια κλίμακα, η λοίμωξη από *B. melitensis* αποτελεί την κυριότερη αιτία βρουκέλωσης και προκαλεί τη σοβαρότερη λοίμωξη στον άνθρωπο. Σπανιότερα προκαλούν λοίμωξη η *B. abortus*, η *B. suis*, η *B. canis* και τα είδη που προσβάλλουν θαλάσσιους οργανισμούς. Η βρουκέλα προσβάλλει όλα τα όργανα, ενώ η λοίμωξη χαρακτηρίζεται από ποικίλες και άτυπες εκδηλώσεις. Η βρουκέλωση μπορεί να εξελιχθεί σε χρόνια, υποτροπιάζουσα ή εντοπισμένη λοίμωξη. Το ιστορικό επαφής του ασθενούς με ζώα σε περιοχές όπου ενδημεί η νόσος είναι ενδεικτικό λοίμωξης από βρουκέλα. Ωστόσο, η διάγνωση της βρουκέλωσης γίνεται με εργαστηριακές εξετάσεις, που επιβεβαιώνουν την παρουσία της βρουκέλας ή την ανοσιακή απάντηση του οργανισμού κατά των αντιγόνων των βρουκελών. Τα τελευταία χρόνια, πολλές μελέτες αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα διαφόρων αντιβιοτικών σχημάτων. Ωστόσο, οι οδηγίες για τη θεραπεία της βρουκέλωσης που δημοσιεύτηκαν πρόσφατα παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές σε σύγκριση με τις προηγούμενες οδηγίες. Προτείνεται διπλό ή τριπλό θεραπευτικό σχήμα, το οποίο πρέπει να περιλαμβάνει και αμινογλυκοσίδη. Για τις εντοπισμένες μορφές της βρουκέλωσης, όπως τη σπονδυλίτιδα, την οστεομυελίτιδα, τη βρουκέλωση του κεντρικού νευρικού συστήματος και την ενδοκαρδίτιδα, προτείνεται παράταση του χρόνου θεραπείας. Επιπλέον, για τη βρουκέλωση της παιδικής ηλικίας και της κύησης συνιστώνται εναλλακτικές θεραπείες.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1. Ιστορική αναδρομή

Η βρουκέλωση είναι μια χρόνια κοκκιωματώδης λοίμωξη από ενδοκυττάρια Gram (-) βακτήρια. Η λοίμωξη μεταδίδεται στον άνθρωπο από προσβεβλημένα ζώα, κυρίως οικόσιτα θηλαστικά. Είναι διαδεδομένη σε ολόκληρο τον κόσμο και ελάχιστες χώρες κατάφεραν την εκρίζωσή της από το ζωικό πληθυσμό.

Το 1861 περιγράφηκαν για πρώτη φορά τα συμπτώματα της νόσου στον άνθρωπο από τον J.A. Martson. Η νόσος ονομάστηκε τότε μεσογειακός πυρετός.¹ Ο αιτιολογικός παράγοντας της νόσου παρέμεινε άγνωστος μέχρι το 1887, όταν ο χειρουργός David Bruce απομόνωσε τις βρουκέλες από τους σπλήνες νεκρών στρατιωτών. Εξαιτίας του μικρού μεγέθους του μικροβίου, ο Bruce το ονόμασε μικρόκοκκο. Αργότερα, το 1919, το μικρόβιο ονομάστηκε βρουκέλα και η νόσος βρουκέλωση προς τιμήν του. Μέχρι τότε, η νόσος ήταν γνωστή ως «πυρετός της Μάλτας», «κυματοειδής

πυρετός» και στην Ελλάδα ως «μελιταίος πυρετός». Το 1897, οι Wright και Smith ανίχνευαν αντισώματα κατά της *B. melitensis* σε ορό μολυσμένων ανθρώπων και ζώων. Το 1905, οι Zammit et al απομόνωσαν τη βρουκέλα στο γάλα μολυσμένων ζώων και αποκάλυψαν ότι η κατανάλωση μολυσμένων γαλακτοκομικών προϊόντων προκαλεί νόσο στον άνθρωπο.

1.2. Μικροβιολογικά χαρακτηριστικά

Το μέγεθος του γονιδιώματος είναι 2,37×10⁹ daltons. Με βάση τη 16S RNA ακολουθία του γονιδιώματος, οι βρουκέλες ταξινομούνται στην α-2 υποομάδα των *Proteobacteria* και έχουν στενή φυλογενετική σχέση με τα είδη *Ochrobactrum*, *Rhizobium*, *Rhodobacter*, *Agrobacterium*, *Bartonella* και *Rickettsia*.²

Οι βρουκέλες είναι μικρά, Gram (-), μη σπορογόνα βακτηρίδια, χωρίς έλυτρο. Αναπτύσσονται αερόβια σε θρεπτικά υλικά με πεπτόνη, με επώαση στους 37 °C. In

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2010, 27(1):37-47
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2010, 27(1):37-47

Φ. Αποστόλου,
Ε. Λυμπερόπουλος,
Μ. Ελισάφ

Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό
Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

New aspects in the diagnosis and
treatment of *Brucella* infection

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Βρουκέλωση
Διάγνωση
Επιδημιολογία
Θεραπεία

Υποβλήθηκε 22.1.2009
Εγκρίθηκε 4.2.2009

νίνο οι βρουκέλες συμπεριφέρονται ως ενδοκυττάρια παράσιτα και είναι ευαίσθητες στο ηλιακό φως και την ιονίζουσα ακτινοβολία. Καταστρέφονται με το βρασμό και την παστερίωση, αλλά είναι ανθεκτικές στην κατάψυξη και την ξήρανση. Παράγουν ουρεάση, η οποία προστατεύει τις βρουκέλες από το όξινο pH του στομάχου και καθιστά τη βρώση μολυσμένων προϊόντων το συχνότερο τρόπο μετάδοσης της λοίμωξης.

Οι αποικίες που αναπτύσσονται στις καλλιέργειες διακρίνονται σε λείες (smooth) και τραχείς (rough). Η μορφολογία των αποικιών εξαρτάται από τη σύσταση των λιποπολυσακχαριδών (LPS) των βρουκελών. Ειδικότερα, οι LPS που έχουν έναν πολυσακχαρίτη με τύπο αλυσίδων O συσχετίζονται με τις λείες αποικίες (S-LPS), ενώ οι LPS που δεν έχουν O αλυσίδες συσχετίζονται με τις τραχείς αποικίες (R-LPS). Επιπλέον, οι τυπικοί λοιμογόνοι μικροοργανισμοί σχηματίζουν το λείο τύπο αποικιών, ενώ οι μη λοιμογόνοι τον τραχύ τύπο.³

1.3. Ταξινόμηση

Υπάρχουν έξι είδη βρουκέλας.⁴ Η ταξινόμηση των βρουκελών γίνεται ανάλογα με τον ξενιστή που προσβάλλει το κάθε είδος του μικροβίου. Οι βιότυποι, τα ζώα-ξενιστές και τα είδη που προσβάλλουν τον άνθρωπο περιγράφονται στον πίνακα 1. Τα τελευταία χρόνια, απομονώθηκαν από θαλάσσιους οργανισμούς δύο νέα είδη, η *B. pinnipediae* και η *B. cetaceae*.^{5,6} Ωστόσο, μόνο ορισμένα είδη (*B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*, *B. canis*, *B. pinnipediae* και *B. cetaceae*) προκαλούν νόσο στον άνθρωπο.

Αυτή η ταξινόμηση έχει καθιερωθεί και χρησιμοποι-

Πίνακας 1. Τα είδη της βρουκέλας και τα χαρακτηριστικά τους.

Είδη	Βιότυποι	Ζώα ξενιστές	Περιγράφηκε από	Νόσος στον άνθρωπο
<i>B. melitensis</i>	1–3	Αιγοπρόβατα, καμήλες	Bruce, 1887	++++
<i>B. abortus</i>	1–6, 9	Βοοειδή	Bang, 1897	+++
<i>B. suis</i>	1–5	Χοίροι	Traum, 1914	+
<i>B. canis</i>	–	Κυνοειδή	Carmichael και Bruner, 1968	+
<i>B. ovis</i>	–	Πρόβατα	Van Drimmelen, 1953	–
<i>B. neotomae</i>	–	Τρωκτικά	Stoenner και Lackman, 1957	–
<i>B. pinnipediae</i> <i>B. cetaceae</i>	–	Θαλάσσιοι οργανισμοί	Ewalt και Ross, 1994	+

είται μέχρι σήμερα, παρόλο που πιθανόν οι βρουκέλες είναι ένα είδος (*B. suis* βιότυπος 3), με μερικές βιολογικές παραλλαγές και διαφοροποιήσεις ώστε να προσβάλλουν διαφορετικούς ξενιστές.^{4,7}

2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η βρουκέλωση είναι ζωνόσος που ενδημεί στις αναπτυσσόμενες χώρες και η συχνότητά της εξαρτάται από τον επιπολασμό της στα οικίσκω ζώα. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization), καταγράφονται 500.000 νέα περιστατικά βρουκέλωσης κάθε χρόνο και η επίπτωση της νόσου κυμαίνεται από <0,01–200 περιστατικά/100.000 άτομα. Ωστόσο, ο πραγματικός επιπολασμός της βρουκέλωσης δεν είναι γνωστός εξαιτίας της ανεπάρκειας των συστημάτων αναφοράς και επιτήρησης σε πολλές χώρες. Γι' αυτόν το λόγο, ο WHO εκτιμά ότι η πραγματική επίπτωση της νόσου είναι 10–25 φορές μεγαλύτερη από την επίσημα καταγεγραμμένη.⁸

Η βρουκέλωση είναι σπάνια σε χώρες με προγράμματα πρόληψης και ελέγχου των ζώων. Για παράδειγμα, στη Γαλλία αναφέρθηκαν <50 περιστατικά ανθρώπινης βρουκέλωσης/έτος. Ωστόσο, η λοίμωξη από βρουκέλα αποτελεί ακόμη και σήμερα μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας στις μεσογειακές χώρες, στη δυτική, την κεντρική και τη νότια Ασία, σε περιοχές της Αφρικής, της νότιας και της κεντρικής Αμερικής. Σύμφωνα με τα διαθέσιμα επίσημα στοιχεία, η επίπτωση της νόσου παγκόσμια παρουσιάζει σημαντικές διακυμάνσεις.⁹

Η Ελλάδα περιλαμβάνεται στον κατάλογο των 25 χωρών με τη μεγαλύτερη επίπτωση της βρουκέλωσης σε παγκόσμια κλίμακα. Το Υπουργείο Υγείας κατέγραψε και ανακοίνωσε επίσημα τα περιστατικά βρουκέλωσης στην Ελλάδα μέχρι το 2001. Ωστόσο, ο πραγματικός αριθμός των περιστατικών είναι μεγαλύτερος, γιατί –όπως και σε άλλες χώρες– πολλά περιστατικά βρουκέλωσης δεν αναφέρονται και δεν καταγράφονται.

2.1. Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά

Οι άνδρες προσβάλλονται συχνότερα από τις γυναίκες εξαιτίας της αυξημένης επαγγελματικής έκθεσης. Ωστόσο, η βρουκέλα προσβάλλει άτομα κάθε ηλικίας και φύλου. Η λοίμωξη από *B. melitensis* αποτελεί την κυριότερη αιτία βρουκέλωσης και προκαλεί τη σοβαρότερη λοίμωξη στον άνθρωπο. Μελέτες έδειξαν ότι διαφορετικοί βιότυποι της *B. melitensis* επικρατούν σε διαφορετικές περιοχές. Ειδικότερα, ο τύπος 1 επικρατεί στην Τουρκία, ο τύπος 2 στη νοτιοανατολική Ελλάδα και ο τύπος 3 στην Ισπα-

νία.⁷ Η λοίμωξη από *B. abortus* είναι συχνά υποκλινική και λιγότερο σοβαρή από τη λοίμωξη που οφείλεται σε *B. melitensis*. Ο επιπολασμός της ανθρώπινης λοίμωξης από *B. suis* είναι γενικά χαμηλός. Η ανθρώπινη λοίμωξη από *B. canis* είναι εξαιρετικά σπάνια και μόνο ελάχιστες περιπτώσεις λοίμωξης έχουν καταγραφεί, κυρίως σε εργαζόμενους σε μικροβιολογικά εργαστήρια και σε ιδιοκτήτες μολυσμένων σκύλων.

2.2. Μετάδοση

Οι βρουκέλες εισέρχονται στον οργανισμό με την κατάποση μολυσμένων προϊόντων, με την εισπνοή και διαμέσου των βλεννογόνων και της λύσης της συνέχειας του δέρματος.⁷ Συνήθης τρόπος μετάδοσης της λοίμωξης είναι η κατανάλωση μολυσμένων γαλακτοκομικών προϊόντων. Τα απαστερώτα γαλακτοκομικά προϊόντα, όπως το γάλα και το μαλακό τυρί, είναι επικίνδυνα τρόφιμα για τη μετάδοση της βρουκέλωσης. Το σκληρό τυρί, το γιαούρτι και το ξινό γάλα είναι λιγότερο επικίνδυνα τρόφιμα, επειδή έχουν υποστεί προπιονική και γαλακτική ζύμωση. Το βακτηριακό φορτίο στους ιστούς των μολυσμένων ζώων είναι χαμηλό, ωστόσο η κατανάλωση ήπατος και σπλήνα μπορεί να οδηγήσει σε λοίμωξη. Η βρουκέλα επιβιώνει στη σκόνη, στην κοπριά, στο νερό, στο χύμα, στο κρέας και στα γαλακτοκομικά προϊόντα. Ο χρόνος επιβίωσης εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως από τη φύση του υποστρώματος, το μικροβιακό φορτίο, τη θερμοκρασία, το pH και την έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία. Σε περιοχές όπου ενδημεί η νόσος, οι κτηνοτρόφοι, οι βοσκοί, οι κτηνίατροι και οι εργαζόμενοι σε σφαγεία και σε εργοστάσια επεξεργασίας κρέατος είναι εκτεθειμένοι σε αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης από βρουκέλα. Επιπλέον, οι εργαζόμενοι του εργαστηρίου που χειρίζονται τις καλλιέργειες και τα μολυσμένα δείγματα είναι επίσης άτομα αυξημένου κινδύνου για λοίμωξη από βρουκέλα.

Επειδή ελαττώνεται η γαστρική οξύτητα, η οποία παρέχει αντιμικροβιακή προστασία, άτομα που λαμβάνουν αντιόξινα ή πάσχουν από γαστρική αχλωρυδρία είναι περισσότερο ευάλωτοι στη νόσο όταν καταναλώνουν απαστερώτα γαλακτοκομικά προϊόντα.¹⁰ Επίσης, η μετάδοση από άτομο σε άτομο είναι πολύ σπάνια και γίνεται με τη δωρεά αίματος ή ιστού.¹¹ Παρόλο που η βρουκέλα έχει απομονωθεί στο ανθρώπινο σπέρμα, η μετάδοση με τη σεξουαλική επαφή θεωρείται εξαιρετικά σπάνια.¹² Επιπλέον, δεν υπάρχουν ενδείξεις αυξημένης επίπτωσης ή μεγαλύτερης βαρύτητας της νόσου σε ασθενείς με λοίμωξη από HIV ή με άλλες μορφές ανοσοανεπάρκειας ή ανοσοκαταστολής.¹³ Πρέπει να αναφερθεί ότι η βρουκέλα μελετήθηκε από τον Αμερικανικό Στρατό ως πιθανό

βιολογικό όπλο. Σε ένα υποθετικό σενάριο επίθεσης, η μόλυνση του αέρα και η μετάδοση της *B. suis* διαμέσου της εισπνοής μπορεί να προκαλέσει 82.000 μολύνσεις και 413 θανάτους.¹⁴

3. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ – Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ

Μικρός αριθμός μικροβίων (10 βρουκέλες) είναι ικανός να προκαλέσει λοίμωξη. Ο χρόνος επώασης της νόσου κυμαίνεται από 7 ημέρες έως 3 μήνες και σπάνια έως 10 μήνες.¹⁵ Μετά από την είσοδό τους στο ανθρώπινο σώμα, οι βρουκέλες προσλαμβάνονται από τα λεμφοκύτταρα των προσβεβλημένων ιστών και μεταφέρονται στους επιχώριους λεμφαδένες. Στη συνέχεια, μεταφέρονται αιματογενώς σε όλους τους ιστούς και προσβάλλουν κυρίως το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα. Ο οργανισμός αντιδρά στην εγκατάσταση των μικροβίων με τη δημιουργία μικροσκοπικών κοκκιωμάτων, που αποτελούνται από επιθηλιοειδή κύτταρα, πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα, λεμφοκύτταρα και γιγαντοειδή κύτταρα. Στα κοκκιώματα, συχνά αναπτύσσεται ινώδης συνδετικός ιστός και αποτιτανώσεις.

3.1. Είσοδος στα κύτταρα

Οι βρουκέλες διαθέτουν έναν ειδικό ρυθμιστικό μηχανισμό, τον BvrR/BvrS, ο οποίος διευκολύνει τη φαγοκυττάρωσή τους. Ο BvrR/BvrS ελέγχει την έκφραση ορισμένων πρωτεϊνών στην εξωτερική μεμβράνη των βρουκελών που διευκολύνουν τη φαγοκυττάρωση.¹⁶ Στη συνέχεια, πολλές βρουκέλες καταστρέφονται ενδοκυττάρια με την επίδραση των λυσοσωμάτων. Ωστόσο, το 15–30% αυτών των μικροοργανισμών επιβιώνουν και πολλαπλασιάζονται στο ενδοπλασματικό δίκτυο.¹⁷

3.2. Ενδοκυττάρια επιβίωση

Οι βρουκέλες αναπτύσσονται ενδοκυττάρια αν και οι μηχανισμοί που επιτρέπουν την ενδοκυττάρια επιβίωσή τους δεν είναι σαφείς. Μελέτες έδειξαν ότι παράγεται μονοφωσφορική αδενοσίνη και μονοφωσφορική γουανίνη, οι οποίες αναστέλλουν τη σύντηξη και την αποκοκκίωση των λυσοσωμάτων.¹⁸ Επιπλέον, για την ενδοκυττάρια επιβίωση των βρουκελών είναι σημαντική η μεταβολή του ενδοκυττάρου pH.^{1,19} Πράγματι, οι ενδοκυττάρια βρουκέλες προάγουν τη σύνθεση πρωτεϊνών που ελαττώνουν το ενδοκυττάριο pH (<4). Το όξινο ενδοκυττάριο περιβάλλον εμποδίζει τη δράση των αντιβιοτικών και εξηγεί τις διαφορετικές παρατηρήσεις των ερευνητών σε *in vivo* και *in vitro* μελέτες. Επιπρόσθετα, το virB γονίδιο του μικροβίου κωδικοποιεί ένα σύστημα μεταφοράς μακρομο-

ρίων (εκκριτικό σύστημα τύπου IV), το οποίο διευκολύνει την ενδοκυττάρια μετακίνηση των βρουκελών.²⁰ Αρχικά, οι βρουκέλες πολλαπλασιάζονται χωρίς να επηρεάζουν το προσβεβλημένο κύτταρο. Στη συνέχεια, με την επίδραση αιμολυσινών το κύτταρο καταστρέφεται, οι βρουκέλες ελευθερώνονται και προσβάλλουν άλλα κύτταρα.²¹

3.3. Ο ρόλος των κυτταροκινών στη λοίμωξη από βρουκέλα

Η έκθεση στο μικροοργανισμό προκαλεί χυμικές και κυτταρικές ανοσιακές αντιδράσεις.

Τα ειδικά αντισώματα που παράγονται ως απάντηση στη λοίμωξη επιταχύνουν την εξαφάνιση των εξοκυττάρων βρουκελών και διευκολύνουν τη φαγοκυττάρωση τους από τα πολυμορφοπύρνα φαγοκύτταρα. Ωστόσο, η αντισωματική απάντηση δεν είναι ικανή να εκριζώσει τη λοίμωξη και δεν αποτελεί σημαντικό μηχανισμό άμυνας του οργανισμού κατά της βρουκέλας.⁴

Η ενεργοποίηση της κυτταρικής ανοσίας είναι ο πλέον σημαντικός μηχανισμός άμυνας. Διερευνήθηκε ο ρόλος πολλών κυτταροκινών στη βρουκέλωση και διαπιστώθηκαν μεταβολές των επιπέδων πολλών από αυτές. Ωστόσο, η ιντερφερόνη- γ (INF- γ), η ιντερλευκίνη (IL)-12 και ο παράγοντας νέκρωσης όγκου α (TNF- α) διαδραματίζουν ιδιαίτερο ρόλο.

Σημαντικός είναι ο ρόλος της INF- γ ,²² η οποία ενεργοποιεί τα μακροφάγα, προάγει την απόπτωση και τη διαφοροποίηση των κυττάρων και ευνοεί την παραγωγή άλλων κυτταροκινών. Η επίδραση του πολυμορφισμού της INF- γ (+874A αλληλίο) επιβεβαιώνει το βασικό ρόλο της στην εξέλιξη της βρουκέλωσης. Πράγματι, οι ομοζυγώτες για το +874A αλληλίο είναι περισσότερο ευάλωτοι σε λοίμωξη από βρουκέλα.²³

Πολλές μελέτες έδειξαν ότι η IL-12, με μηχανισμούς που δεν έχουν διευκρινιστεί, προάγει την παραγωγή της INF- γ .^{24,25} Η αύξηση των κυτταροκινών που συσχετίζονται με την ενεργοποίηση του τύπου I της ανοσιακής αντίδρασης επιβεβαιώνει το σημαντικό ρόλο της κυτταρικής ανοσίας στη βρουκέλωση.

Ο ρόλος του TNF- α στη βρουκέλωση δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Μελέτες έδειξαν ότι τα επίπεδα του TNF- α ελαττώνονται στα πρώιμα στάδια της λοίμωξης. Επιπλέον, η μείωση αυτή περιορίζει τη δραστηριότητα των κυττάρων φυσικών φονέων. Πιθανόν μια πρωτεΐνη, η Omp25, που βρίσκεται στην επιφάνεια της βρουκέλας, ενεργοποιεί ένα μηχανισμό καταστολής της παραγωγής του TNF- α .²⁶ Αντίθετα, άλλες μελέτες έδειξαν ότι ο TNF- α

αυξάνεται στη βρουκέλωση παράλληλα με τους άλλους δείκτες φλεγμονής.²⁷

4. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η εισβολή της νόσου είναι αιφνίδια ή σταδιακή. Η λοίμωξη από βρουκέλα εκδηλώνεται με πυρετό και δύσοσμούς, νυκτερινούς ιδρώτες. Τυπικά, ο πυρετός είναι κυματοειδής και στις περισσότερες περιπτώσεις συνοδεύεται από συμπτώματα και σημεία από το μυοσκελετικό σύστημα. Επιπρόσθετα, συχνά συμπτώματα είναι οι μυαλγίες, οι αρθραλγίες, η εύκολη κόπωση, τα φρίκια, η κεφαλαλγία και η απώλεια βάρους.

Η ταξινόμηση της βρουκέλωσης σε οξεία (διάρκεια συμπτωμάτων <2 μήνες), υποξεία (2–12 μήνες) και χρόνια (>1 έτος) είναι περιορισμένου κλινικού ενδιαφέροντος. Επιπλέον, η διάκριση της υποτροπής και της επαναλοίμωξης είναι δυσχερής. Δεν υπάρχουν τυπικά συμπτώματα και σημεία για τη διάγνωση της βρουκέλωσης. Πράγματι, η βρουκέλα προσβάλλει όλα τα όργανα και η λοίμωξη εμφανίζεται με ποικίλες εκδηλώσεις. Συχνά, η αιτία προσέλευσης του ασθενούς είναι τα συμπτώματα από τα προσβεβλημένα όργανα (εντοπισμένη νόσος).

Τα οστά και οι αρθρώσεις προσβάλλονται σε σημαντικό ποσοστό (>40%)²⁸ των ασθενών. Οι συνήθεις θέσεις προσβολής είναι οι σπόνδυλοι, οι ιερολαγόνιες και οι μεγάλες περιφερικές αρθρώσεις. Συχνά, υπάρχει οστεομυελίτιδα των οσφυϊκών και των κατώτερων θωρακικών σπονδύλων και σπανιότερα των ανώτερων θωρακικών και των αυχενικών σπονδύλων.⁴ Η σηπτική αρθρίτιδα εντοπίζεται συχνά στο γόνατο, το ισχίο, τις ιερολαγόνιες, την πηχεοκαρπική, την ποδοκνημική, την άρθρωση του ώμου και τη στεροκλειδική άρθρωση. Εκτός από την άμεση προσβολή των αρθρώσεων, η λοίμωξη από βρουκέλα συχνά προκαλεί και αντιδραστική αρθρίτιδα. Επιπρόσθετα, οι αρθραλγίες είναι από τα συχνότερα συμπτώματα της νόσου. Σύμφωνα με πρόσφατα στοιχεία, υπάρχει γενετική προδιάθεση και συσχέτιση του αντιγόνου HLA (human leucocyte antigen)-B39 με την οστεοαρθρική προσβολή.²⁹ Αξιοσημείωτο είναι ότι η προσβολή των αρθρώσεων και των οστών από τη βρουκέλωση (κυρίως των σπονδύλων) συγχέεται συχνά με τη φυματίωση (πίν. 2).

Το ουροποιογεννητικό σύστημα προσβάλλεται επίσης συχνά. Η επιδιδυμίτιδα των όρχεων είναι η πλέον συχνή επιπλοκή. Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την επίδραση της λοίμωξης στη γονιμότητα. Επίσης, στη βιβλιογραφία αναφέρονται σπάνιες επιπλοκές της βρουκέλωσης: υδροκλήλη,¹ πυελονεφρίτιδα,¹ σαλπινγίτιδα, πυελικά αποστήματα³⁰ και προστατικό απόστημα.³¹

Πίνακας 2. Ακτινολογική διάκριση φυματίωσης και βρουκέλλωσης.

	Βρουκέλλωση	Φυματίωση
Θέση	Οσφυϊκή μοίρα σπονδυλικής στήλης	Οσφυϊκή, θωρακική μοίρα σπονδυλικής στήλης
Σπόνδυλοι	Πολλαπλοί ή συνεχόμενοι	Συνεχόμενοι
Δισκίτιδα	Όψιμη	Πρώιμη
Σώμα σπονδύλου	Άθικτο	Διαταραχή της αρχιτεκτονικής
Συμπίεση νωτιαίου σωλήνα	Σπάνια	Συνήθης
Επιφυσίτιδα	Περιορισμένη: Στις επιφύσεις της ανώτερης-προσθίας επιφάνειας των σπονδύλων (Pons's sign) ⁴	Γενικευμένη: Στις επιφύσεις της ανώτερης και της κατώτερης επιφάνειας των σπονδύλων, στην περιοχή του δίσκου, κεντρικά και υποπεριοστικά
Οστεόφυτα	Πρόσθια και πλάγια εντόπιση	Ασυνήθης παρουσία
Παραμόρφωση	Η σφηνοειδής παραμόρφωση είναι σπάνια	Στην πρόσθια επιφάνεια, μορφολογία σφηνοειδής ή υβώδης
Αποκατάσταση	Σκλήρυνση	Ποικίλη εξέλιξη
Παρασπονδυλικό απόστημα	Μικρό και σαφώς αφοριζόμενο	Σύνηθες
Απόστημα στον ψοίτη	Σπάνιο	Πιθανό

Επιπλέον, η συχνότητα των αποβολών στις έγκυες γυναίκες με βρουκέλλωση είναι αυξημένη.³² Η ανάπτυξη των βρουκελών ευνοείται από την παρουσία μιας αλκοόλης, της ερυθριτόλης, η οποία βρίσκεται στον πλακούντα των ζώων που εγκυμονούν και προκαλεί αυτόματες αποβολές των κυημάτων.³³ Η ερυθριτόλη δεν ανιχνεύεται σε σημαντικές συγκεντρώσεις στον πλακούντα των γυναικών. Σύμφωνα με τον WHO (Brucellosis in humans and animals. World Health Organization, 2006), δεν παρατηρούνται περισσότερες αποβολές στις έγκυες γυναίκες με βρουκέλλωση σε σύγκριση με άλλες λοιμώξεις, εκτός αν υπάρχει μικροβιαμία, ιδιαίτερα στα πρώτα στάδια της κύησης. Ωστόσο, δεν είναι γνωστή η συχνότητα των αποβολών στις έγκυες γυναίκες με μικροβιαμία από βρουκέλα σε σύγκριση με τις έγκυες γυναίκες με μικροβιαμία από άλλους μικροοργανισμούς. Η λοίμωξη είναι δυνατόν να μεταδοθεί στο έμβρυο, ωστόσο δεν έχει περιγραφεί τερατογένεση.

Η προσβολή του ήπατος είναι συχνή και εκδηλώνεται με ηπατομεγαλία (25%) και ήπια τρανσαμινασαιμία. Σε περίπτωση ηπατικής προσβολής, η βιοψία του ήπατος αποκαλύπτει κοκκιώματα. Η ανάπτυξη κίρρωσης εξαιτίας ηπατικής προσβολής από τη βρουκέλα είναι εξαιρετικά σπάνια. Επιπλέον, η σπληνομεγαλία (25%) και η λεμφαδενοπάθεια (10–20%) αποτελούν συχνά κλινικά ευρήματα. Αντίθετα, το ηπατικό απόστημα, ο ίκτερος,³⁴ η χολοκυστίτιδα,³⁵ η ασκίτικη συλλογή και η περιτονίτιδα³⁶ είναι σπάνιες επιπλοκές.

Η προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ)³⁷ (μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα, μηνιγγοεγκεφαλίτιδα και σπανιότερα εγκεφαλικό απόστημα, αγγειίτιδα, απομυελινωτική νόσος, ανευρύσματα) παρατηρείται στο 5–7% των

περιπτώσεων λοίμωξης από βρουκέλα. Στη βρουκέλλωση του ΚΝΣ, οι βρουκέλες απομονώνονται σπάνια. Ωστόσο, στην πλειοψηφία των περιστατικών τα ειδικά αντισώματα κατά των βρουκελών ανιχνεύονται στον ορό και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY).³⁸

Η ενδοκαρδίτιδα³⁹ από βρουκέλα είναι σπάνια (<2%), αλλά αποτελεί τη σοβαρότερη επιπλοκή, μπορεί να είναι θανατηφόρα και αποτελεί ένδειξη για άμεση αντικατάσταση της βαλβίδας. Η βρουκέλα προσβάλλει τις φυσικές και τις προσθετικές βαλβίδες και συχνότερα την αορτική βαλβίδα. Επιπλέον, η λοίμωξη από βρουκέλα μπορεί να οδηγήσει σε σχηματισμό ανευρυσμάτων⁴⁰ και σε ενδαρτηρίτιδα.⁴¹

Η προσβολή του αναπνευστικού συστήματος⁴ (πνευμονία, εμπύημα, απόστημα, πυλαία ή παραπυλαία λεμφαδενοπάθεια, διάμεση πνευμονίτιδα) και του δέρματος (μη ειδικό κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, φουσαλίδες,⁴² οζώδες ερύθημα,⁴³ σύνδρομο Stevens-Johnson⁴⁴) δεν είναι συχνές. Ακόμη σπανιότερες δερματικές εκδηλώσεις, όπως τα δερματικά έλκη, τα αποστήματα και η λεμφαγγειίτιδα,⁴⁵ συσχετίζονται με λοίμωξη από *B. suis*.

Η προσβολή των οφθαλμών στη βρουκέλλωση είναι σπάνια, ενώ η συχνότερη επιπλοκή είναι η ραγοειδίτιδα.⁴⁶ Σπάνια μπορεί να εμφανιστεί οπτική νευρίτιδα και σε αυτή την περίπτωση, παράλληλα με τα αντιβιοτικά, πρέπει να χορηγηθούν κορτικοστεροειδή.⁴⁷

Η υποτροπή παρατηρείται σε ποσοστό 10% μέσα στον πρώτο χρόνο και οφείλεται σε ατελή θεραπεία ή συσχετίζεται με τα χαρακτηριστικά της αρχικής λοίμωξης.⁴⁸ Συγκεκριμένα, η πιθανότητα υποτροπής είναι μεγαλύτερη στους άνδρες, όταν η διάρκεια των συμπτωμάτων πριν

από την έναρξη της θεραπείας είναι >10 ημέρες και όταν υπάρχει θρομβοπενία ή βακτηραιμία.⁴⁹ Η βρουκέλωση στα παιδιά έχει συνήθως ήπια πορεία και απαντά ικανοποιητικά στη θεραπεία.⁵⁰

5. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Στον εργαστηριακό έλεγχο τυπικά διαπιστώνεται ήπια λευκοπενία με σχετική λεμφοκυττάρωση, αναιμία, θρομβοπενία και ήπια τρανσαμινασαιμία.

Όταν υπάρχει εντοπισμένη νόσος, στα αντίστοιχα σωματικά υγρά, π.χ. στο ΕΝΥ και στο αρθρικό υγρό, κατά κανόνα υπάρχει λεμφοκυττάρωση, ενώ τα επίπεδα της γλυκόζης είναι χαμηλά. Επειδή τα επίπεδα της δεαμίνωσης της αδενοσίνης αυξάνονται στο ΕΝΥ⁵¹ και στο πλευριτικό υγρό,⁵² η εξέταση αυτή δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάκριση της φυματιώδους μηνιγγίτιδας και της μηνιγγίτιδας από τη βρουκέλα. Επιπλέον, οι βιοψίες από τους προσβεβλημένους ιστούς μπορεί να αποκαλύψουν μη τυροειδοποιημένα κοκκίωματα.

Η διάγνωση της βρουκέλωσης γίνεται με την απομόνωση της βρουκέλας από το αίμα ή τους προσβεβλημένους ιστούς, καθώς και με την ανίχνευση του γονιδιώματος και των ειδικών αντισωμάτων κατά της βρουκέλας.

5.1. Καλλιέργειες αίματος

Οι θετικές καλλιέργειες αίματος⁴ θέτουν οριστικά τη διάγνωση. Εντούτοις, ακόμη και με τα σύγχρονα αυτοματοποιημένα συστήματα οι καλλιέργειες αίματος γίνονται θετικές συνήθως σε 7–10 ημέρες και πρέπει να παρέλθει χρονικό διάστημα τουλάχιστον 3 εβδομάδων για να χαρακτηριστούν αρνητικές. Συνήθως, οι καλλιέργειες θετικοποιούνται μεταξύ 7ης και 21ης ημέρας και μόνο το 2% των καλλιεργιών μετά από την 27η ημέρα. Επιπλέον, η ευαισθησία των καλλιεργιών αίματος έχει μεγάλη διακύμανση (15–70%) εξαιτίας των διαφορών στις τεχνικές και τις δυνατότητες των εργαστηρίων. Επιπρόσθετα, η ευαισθησία των καλλιεργιών ελαττώνεται σε περίπτωση χρόνιας νόσου και στις υποτροπές της νόσου. Η καλλιέργεια του μυελού των οστών αποτελεί εξέταση με σημαντική ευαισθησία, αφού η βρουκέλα προσβάλλει το δικτυοσενδοθηλιακό σύστημα. Πρέπει να αναφερθεί ότι ο κίνδυνος για λοίμωξη από βρουκέλα είναι αυξημένος στους εργαζόμενους στα εργαστήρια όπου γίνεται η επώαση των καλλιεργιών.

5.2. Μέθοδος PCR

Η μέθοδος PCR^{1,4} (polymerase chain reaction) εφαρμόστηκε για τη διάγνωση της βρουκέλωσης πρώτη φορά το

1990 με την ανίχνευση του 635-bp τμήματος της αλυσίδας 19 του γονιδιώματος της *B. abortus*. Έχει μεγάλη ευαισθησία, παρέχει γρήγορα αποτελέσματα και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε κάθε είδος ιστού. Για τη διάγνωση της βρουκέλωσης, η μέθοδος PCR ανιχνεύει τους πρωθητές (primers) για τη συνδετική περιοχή των γονιδίων τα οποία κωδικοποιούν τα 16S και 23S ριβοσωμιακά RNA, την πρωτεΐνη Omp25 της εξωτερικής μεμβράνης, την ακολουθία IS711 και το γονίδιο *BCSP31*.

Επειδή η ευαισθησία των καλλιεργιών αίματος ή των δειγμάτων από τους προσβεβλημένους ιστούς είναι χαμηλή και επιπλέον η μέθοδος PCR απαιτεί εξειδικευμένο εργαστήριο, η ανίχνευση αντισωμάτων κατά της βρουκέλας είναι ιδιαίτερα χρήσιμη μέθοδος για τη διάγνωση της βρουκέλωσης. Συχνά, οι ορολογικές εξετάσεις αποτελούν τα μοναδικά θετικά αποτελέσματα για τη διάγνωση της. Τα αντιγόνα της βρουκέλας που προκαλούν ανιχνεύσιμη αντισωματική απάντηση είναι το S-LPS αντιγόνο της εξωτερικής μεμβράνης και οι κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες.

5.3. Συγκολλητινοαντίδραση Wright

Η συγκολλητινοαντίδραση Wright [standard tube agglutination test (SAT)] είναι η πλέον κοινή και απλή εξέταση για τη διάγνωση της βρουκέλωσης και ανιχνεύει αντισώματα κατά του S-LPS. Επειδή η αντίδραση Wright υπολογίζει τη συνολική ποσότητα των αντισωμάτων, δεν διακρίνει την οξεία από τη χρόνια νόσο και τις υποτροπές της. Επιπλέον, η αντίδραση Wright δεν ανιχνεύει τα αντισώματα κατά της *B. suis*.

Τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα της συγκολλητινοαντίδρασης Wright οφείλονται σε διασταυρούμενες αντιδράσεις της βρουκέλας τύπου S-LPS με *Yersinia enterocolitica* O:9, *Escherichia hermanni*, *Escherichia coli* O:157, *Salmonella* O:30, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Vibrio cholerae* O:1, *Francisella tularensis*, *Xanthomonas maltophilia* και *Afipia clevelandensis*. Οι διασταυρούμενες αντιδράσεις οφείλονται στην ομοιότητα των συστατικών των λιποπολυσακχαριτών (LPS) της βρουκέλας και των παραπάνω μικροβίων (συγκεκριμένα, στην παρουσία των αλυσίδων τύπου O στο μόριο των LPS).

Ένας τίτλος αντισωμάτων $\geq 1/160$ ($\geq 1/320$ σε περιοχές όπου ενδημεί η νόσος) θεωρείται ενδεικτικός παλαιότερης ή ενεργού νόσου. Η σταδιακή αύξηση του τίτλου των αντισωμάτων, όταν υπάρχουν κλινικά συμπτώματα, υποδηλώνει πρόσφατη λοίμωξη από βρουκέλα.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, δεν γίνεται συγκόλληση των αντισωμάτων σε χαμηλές αραιώσεις του ορού, ενώ συγκόλληση πραγματοποιείται σε συγκεντρώσεις $>1/640$.

Τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα στις χαμηλές αραιώσεις οφείλονται στην παρουσία ατελών δεσμευτικών αντισωμάτων. Το φαινόμενο είναι γνωστό ως «φαινόμενο προζώνης». Συνεπώς, για να θεωρηθεί αρνητικό ένα αποτέλεσμα πρέπει να εξετάζονται διαδοχικές αραιώσεις >1/640.

5.4. Συγκολλητινοαντίδραση Rose Begal Plate Agglutination test

Η συγκολλητινοαντίδραση Rose Begal Plate Agglutination test (RBPT) γίνεται γρήγορα και εύκολα, ενώ έχει υψηλή ευαισθησία (>99%) αλλά χαμηλή ειδικότητα. Σε περιοχές όπου ενδημεί η νόσος, η ειδικότητα της εξέτασης αυξάνεται όταν εκτιμάται η συγκόλληση σε τίτλους >1/8 ή 1/16. Είναι χρήσιμη εξέταση για τη διάγνωση της βρουκέλωσης σε δείγματα σωματικών υγρών, π.χ. ΕΝΥ και αρθρικό υγρό, όταν υπάρχει αντίστοιχη προσβολή.

5.5. Ειδικά αντισώματα

Ο προσδιορισμός των ειδικών αντισωμάτων κατά των βρουκελών γίνεται με πολλές μεθόδους [δοκιμασία σύνδεσης του συμπληρώματος, δοκιμασία αντιανθρώπινης σφαιρίνης (μέθοδος Coombs)], ωστόσο η ενζυμική ανοσοπροσοφνητική μέθοδος (ELISA) είναι η πλέον αξιόπιστη. Με την ELISA, για την ανίχνευση των αντισωμάτων κατά των βρουκελών (IgM, IgG, IgA), κατά κανόνα χρησιμοποιούνται ως αντιγόνα κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες. Με την ανίχνευση των αντισωμάτων κατά των κυτταροπλασματικών πρωτεϊνών αποφεύγονται τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα και οι διασταυρούμενες αντιδράσεις με τα μικρόβια που αναφέρθηκαν παραπάνω (αν και περιγράφηκαν διασταυρούμενες αντιδράσεις με μικρόβια του γένους *Ochrobactrum*). Η συνεκτίμηση των αποτελεσμάτων της εξέτασης Wright και των αντισωμάτων συμβάλλει σημαντικά στη διάγνωση της βρουκέλωσης.

Την πρώτη εβδομάδα της νόσου εμφανίζονται τα IgM αντισώματα και ακολουθούν τα IgG τη δεύτερη εβδομάδα. Οι υψηλότεροι τίτλοι και των δύο κατηγοριών των παραπάνω ανοσοσφαιρινών ανιχνεύονται την 4η εβδομάδα της λοίμωξης και ελαττώνονται μέσω της θεραπείας με αντιβιοτικά. Οι IgM ανοσοσφαιρίνες συχνά εμφανίζουν υψηλότερους τίτλους από τις IgG για >6 μήνες. Η ανίχνευση IgG και IgA αντισωμάτων για >6 μήνες συσχετίζεται με χρόνια νόσο.

Υπάρχει μία μόνο αναφορά σχετικά με την ανίχνευση αντιγόνου της βρουκέλας⁵³ με τη μέθοδο ELISA, με ευαισθησία 100% και ειδικότητα 92,2%. Αν η μέθοδος ανίχνευσης αντιγόνου της βρουκέλας γίνει τελικά αποδεκτή, θα συνεισφέρει σημαντικά στη διάγνωση της βρουκέλωσης.

Οι ενδοδερμικές δοκιμασίες –η χορήγηση αντιγόνων της βρουκέλας ενδοδερμικά για την ανάπτυξη επιβραδυνόμενης ευαισθησίας– δεν χρησιμοποιούνται.

6. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Για τη θεραπεία^{4,54,55} της βρουκέλωσης χρησιμοποιούνται αντιβιοτικά ικανά να διεισδύουν στα μακροφάγα και να δρουν σε όξινο ενδοκυττάριο περιβάλλον. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της βρουκέλωσης είναι η δοξυκυκλίνη (DOX), η ριφαμπικίνη (RIF), η στρεπτομυκίνη (STR), η γενταμικίνη (GENT) και η τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη (TMP-SMX). Ο συνδυασμός αντιβιοτικών είναι απαραίτητος, αφού η μονοθεραπεία οδηγεί σε υψηλά ποσοστά υποτροπών.

Οι οδηγίες για τη θεραπεία της βρουκέλωσης που δημοσιεύτηκαν πρόσφατα⁵⁵ παρουσιάζουν κοινά σημεία και διαφορές σε σύγκριση με τις προηγούμενες οδηγίες⁵⁴ (πίν. 3).

Κοινά σημεία των παλαιότερων και των πρόσφατων οδηγιών είναι τα εξής: Οι οδηγίες αφορούν στη μη επιπλεγμένη βρουκέλωση, ενώ οι συγγραφείς είναι επιφυλακτικοί για την εντοπισμένη νόσο (προσβολή ΚΝΣ, ενδοκαρδίτιδα, οστεομυελίτιδα) και τις ειδικές περιπτώσεις (βρουκέλωση στην κύηση και την παιδική ηλικία). Επιπλέον, τονίζεται ο σημαντικός ρόλος των αμινογλυκοσιδών στη θεραπεία της βρουκέλωσης. Ακόμη, επισημαίνεται ότι ο χρόνος θεραπείας δεν πρέπει να είναι μικρότερος των 6 εβδομάδων, γιατί σε αυτή την περίπτωση αυξάνεται σημαντικά ο κίνδυνος υποτροπών.

Σε σύγκριση με τις παλαιότερες οδηγίες (πίν. 3), για τη θεραπεία της μη επιπλεγμένης βρουκέλωσης είναι αξιοσημείωτα τα παρακάτω:

Σύμφωνα με τις παλαιότερες οδηγίες, ο συνδυασμός DOX+STR υπερέχει σε μικρό βαθμό του συνδυασμού DOX+RIF, πιθανόν επειδή η RIF αυξάνει την κάθαρση της DOX και ελαττώνει τα δραστικά της επίπεδα στο αίμα.⁵⁶ Επιπλέον, η παρατεταμένη χορήγηση της RIF σε περιοχές ενδημικές για φυματίωση μπορεί να αυξήσει την αντίσταση του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης στη RIF και σε άλλα αντιφυματικά φάρμακα.⁵⁷ Ωστόσο, το σχήμα DOX+RIF έχει το πλεονέκτημα της από του στόματος χορήγησης, ενώ επιπλέον αποφεύγονται οι τοξικές δράσεις της STR. Επιπρόσθετα, σύμφωνα με τις παλαιότερες οδηγίες, η GENT σε δόση 5 mg/kg/ημέρα ενδοφλέβια ή ενδομυϊκά για 7–10 ημέρες μπορεί να χρησιμοποιηθεί αντί της STR για τη θεραπεία της βρουκέλωσης. Ωστόσο, υπάρχει διχογνωμία σχετικά με τον επαρκή χρόνο θεραπείας με GENT (5–14 ημέρες) για την πρόληψη των υποτροπών.

Πίνακας 3. Οδηγίες για τη θεραπεία της μη επιπλεγμένης βρουκέλωσης.⁵⁴

	WHO/1986	PLoS medicine, 2007	BMJ, 2008
1η επιλογή	DOX 6 εβδομάδες + RIF 6 εβδομάδες	DOX 6 εβδομάδες + STR 2–3 εβδομάδες	DOX 6 εβδομάδες + RIF 6 εβδομάδες + GENT 2 εβδομάδες ή DOX 6 εβδομάδες + GENT 2 εβδομάδες
Εναλλακτικά	Τετρακυκλίνη 6 εβδομάδες + STR 2–3 εβδομάδες	DOX 6 εβδομάδες + RIF 6 εβδομάδες	DOX 6 εβδομάδες + STR 2 εβδομάδες
2η επιλογή	–	DOX 6 εβδομάδες + GENT 1 εβδομάδα	DOX 6 εβδομάδες + RIF 6 εβδομάδες ή υδροχλωρική τετρακυκλίνη 6 εβδομάδες + GENT ή STR 2 εβδομάδες
Προαιρετικά/ υπάρχουν λίγα διαθέσιμα στοιχεία	TMP-SMX	α. TMP-SMX 6 εβδομάδες ως 3ο φάρμακο σε συνδυασμό πάντοτε με DOX β. Οφλοξασίνη ή σιπροφλοξασίνη, 6 εβδομάδες ως 2ο ή 3ο φάρμακο σε συνδυασμό πάντοτε με DOX	TMP-SMX + DOX ή RIF 6 εβδομάδες
Δεν συνιστάται	–	Αζιθρομυκίνη ή μεροπενέμη	Μονοθεραπεία ή <30 ημέρες θεραπεία ή κινολόνη με ή χωρίς RIF ή DOX

DOX: Δοξυκυκλίνη 100 mg × 2, GENT: Γενταμικίνη 240 mg/ημέρα, RIF: Ριφαμπικίνη 900 mg 1×1, STR: Στρεπτομυκίνη 1 g/ημέρα, TMP-SMX: Τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη (800+160 mg) × 2, Υδροχλωρική τετρακυκλίνη 500 mg × 4

Σύμφωνα με τις πρόσφατες οδηγίες, η GENT (διάρκεια θεραπείας 2 εβδομάδες) μπορεί να αντικαταστήσει τη STR για τη θεραπεία της βρουκέλωσης, αν και η σύγκριση των δύο φαρμάκων έδειξε μικρή υπεροχή της GENT, χωρίς όμως στατιστικά σημαντική διαφορά. Προκειμένου να ελαττωθούν οι υποτροπές, σύμφωνα με τις πρόσφατες οδηγίες, ως θεραπεία πρώτης επιλογής προτείνεται η προσθήκη τρίτου φαρμάκου (της GENT) στο συνδυασμό DOX+RIF. Επιπλέον, ο κλασικός συνδυασμός DOX+RIF συνιστάται ως θεραπεία 2ης επιλογής.

Σύμφωνα με τις παλαιότερες οδηγίες, οι κινολόνες είναι χρήσιμα φάρμακα για τη θεραπεία της βρουκέλωσης. Ωστόσο, οι αναφορές στη βιβλιογραφία για την αποτελεσματική θεραπεία της βρουκέλωσης είναι σποραδικές. Επιπρόσθετα, οι κινολόνες έχουν επίσης αντιφυματική δράση ενώ το κόστος τους είναι υψηλό και για το λόγο αυτό δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ως φάρμακα πρώτης επιλογής για τη θεραπεία της βρουκέλωσης. Προτείνεται η χορήγηση οφλοξασίνης ή σιπροφλοξασίνης (ως δεύτερο ή τρίτο φάρμακο) σε συνδυασμό πάντοτε με DOX. Ωστόσο, σύμφωνα με τις πρόσφατες οδηγίες, οι κινολόνες δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της βρουκέλωσης.

Η TMP-SMX χρησιμοποιήθηκε με επιτυχία για τη θεραπεία της βρουκέλωσης σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα.

Η tigecycline, το νεότερο φάρμακο της ομάδας των τετρακυκλινών, έχει χημική δομή παρόμοια με τη μινocυκλίνη και είναι δραστική έναντι πολλών μικροοργανισμών. *In vitro* μελέτες έδειξαν ότι η tigecycline είναι αποτελεσματική κατά της βρουκέλας.⁵⁸ Ωστόσο, πρέπει να διεξαχθούν κλινικές μελέτες προκειμένου να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της tigecycline στη θεραπεία των

σοβαρών μορφών της βρουκέλωσης.

6.1. Οστική προσβολή–Σπονδυλίτιδα

Ο χρόνος χορήγησης των αντιβιοτικών είναι πιο σημαντικός παράγοντας από την επιλογή του συνδυασμού των αντιβιοτικών για τη θεραπεία της σπονδυλίτιδας από βρουκέλα. Ο χρόνος θεραπείας πρέπει να είναι τουλάχιστον 3 μήνες.⁴ Ωστόσο, ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι ο συνδυασμός που περιέχει αμινογλυκοσίδη υπερέχει έναντι του συνδυασμού που περιέχει RIF.⁵⁹ Δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες αναφορικά με το συγκεκριμένο θεραπευτικό σχήμα για τη θεραπεία της οστεομυελίτιδας από βρουκέλα, ωστόσο η STR μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις σοβαρών τοπικών επιπλοκών, όπως σε παρασπονδυλικά ή επισκληρίδια αποστήματα.

Η χειρουργική παρέμβαση σπάνια είναι αναγκαία. Η μαγνητική τομογραφία (magnetic resonance imaging, MRI) της προσβεβλημένης περιοχής αναδεικνύει τις βλάβες και την προσβολή του νωτιαίου μυελού. Η ακινητοποίηση της σπονδυλικής στήλης είναι απαραίτητη, κυρίως σε σπονδυλίτιδα της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης.

6.2. Βρουκέλωση του κεντρικού νευρικού συστήματος

Φάρμακα όπως η DOX και η STR, που χρησιμοποιούνται στη συστηματική βρουκέλωση, δεν διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και δεν είναι χρήσιμα για τη θεραπεία της βρουκέλωσης του ΚΝΣ. Παρόλα αυτά, η θεραπεία πρέπει να στοχεύει συγχρόνως στη λοίμωξη του ΚΝΣ και στη συστηματική προσβολή στο αρχικό στάδιο

της θεραπείας. Σε λοίμωξη του ΚΝΣ από βρουκέλα προτείνεται ο συνδυασμός DOX με RIF ή και με TMP-SMX. Δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες για τη διάρκεια της θεραπείας, η οποία κυμαίνεται από 2 μήνες έως 1 έτος.

Σχετικά με το όφελος της χορήγησης των στεροειδών υπάρχουν λίγες μελέτες. Ωστόσο, τα στεροειδή μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη βρουκέλωση του ΚΝΣ, κυρίως όταν υπάρχει εγκεφαλικό οίδημα.

6.3. Ενδοκαρδίτιδα

Αν και η ενδοκαρδίτιδα από βρουκέλα είναι σπάνια, θεωρείται ως η σοβαρότερη επιπλοκή της νόσου και αποτελεί ένδειξη για αντικατάσταση της προσβεβλημένης βαλβίδας. Ο WHO (2006) συνιστά το συνδυασμό DOX-STR με τρίτο φάρμακο τη RIF ή το συνδυασμό TMP-SMX. Επιπλέον, προτείνει διάρκεια θεραπείας 8 εβδομάδες και παράταση της θεραπείας για αρκετές εβδομάδες μετά από τη χειρουργική αντικατάσταση της προσβεβλημένης βαλβίδας.

6.4. Κύηση

Η βέλτιστη θεραπεία της βρουκέλωσης στην εγκυμοσύνη δεν έχει καθοριστεί. Τα φάρμακα που προτείνονται

δεν έχει αποδειχθεί ότι προκαλούν τερατογένεση, ωστόσο ένα τέτοιο ενδεχόμενο δεν μπορεί να αποκλειστεί. Μελέτες έδειξαν ικανοποιητικά αποτελέσματα με TMP-SMX ή το συνδυασμό TMP-SMX+RIF.⁵⁵ Ορισμένοι συγγραφείς προτείνουν τη μονοθεραπεία για τουλάχιστον 45 ημέρες με RIF,⁵⁴ προκειμένου να αποφευχθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων, καθώς η RIF είναι ασφαλέστερο φάρμακο σε σχέση με την TMP-SMX.

6.5. Παιδιά ηλικίας <8 ετών

Η θεραπεία εκλογής είναι ο συνδυασμός TMP-SMX για 6 εβδομάδες. Επιπρόσθετα φάρμακα που μπορεί να χρησιμοποιηθούν είναι οι αμινογλυκοσίδες και η RIF.

7. ΠΡΟΛΗΨΗ

Η επίπτωση της βρουκέλωσης στον άνθρωπο ελαττώνεται όταν μειωθεί η αντίστοιχη επίπτωση στα ζώα. Μελλοντικά, η διάθεση ανθρώπινου εμβολίου για τη βρουκέλα θα βοηθήσει στον έλεγχο της νόσου στις ενδημικές περιοχές.

ABSTRACT

New aspects in the diagnosis and treatment of *Brucella* infection

F. APOSTOLOU, E. LIBEROPOULOS, M. ELISAF

Department of Internal Medicine, University of Ioannina, Ioannina, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2010, 27(1):37–47

Brucellosis is a zoonosis which is transmitted to humans, almost always, by direct or indirect contact with infected animals or their products. *Brucella melitensis* continues to be the major cause of human brucellosis worldwide, followed by *Brucella abortus* and *Brucella suis*, and rare cases of infection by *Brucella canis*, as well as by novel *Brucella* pathogens from marine mammals have also emerged. Brucellosis may be insidious, or may present with atypical manifestations, and elicitation of a careful clinical history is essential for suspicion of the diagnosis. Occupational exposure in an area in which the infection is epidemic raises the possibility of brucellosis. However, the diagnosis of human brucellosis cannot be made solely on clinical grounds, because of the wide variety of clinical manifestations, and laboratory investigation is needed to confirm the presence of the organism or the specific immune response to its antigens. The administration of effective antibiotics for an adequate length of time is essential for the treatment of all forms of human brucellosis. A number of clinical studies have assessed the efficacy of different antibiotics, and the current recommendation is that treatment should consist of dual or triple regimens. Treatment of complications such as spondylitis, osteomyelitis, neurobrucellosis and endocarditis require combination therapy for longer periods. Special situations, such as childhood brucellosis and brucellosis during pregnancy require alternative medications.

Key words: Brucellosis, Diagnosis, Epidemiology, Treatment

Βιβλιογραφία

- MANTUR BG, AMARNATH SK, SHINDE RS. Review of clinical and laboratory features of human brucellosis. *Indian J Med Microbiol* 2007, 25:188–202
- MORENO E, STACKEBRANDT E, DORSCH M, WOLTERS J, BUSCH M, MAYER H. *Brucella abortus* 16S rRNA and lipid A reveal a phylogenetic relationship with members of the alpha-2 subdivision of the class Proteobacteria. *J Bacteriol* 1990, 172:3569–3576
- CARDOSO PG, MACEDO GC, AZEVEDO V, OLIVEIRA SC. *Brucella* spp noncanonical LPS: Structure, biosynthesis, and interaction with host immune system. *Microb Cell Fact* 2006, 5:13
- PAPPAS G, AKRITIDIS N, BOSILKOVSKI M, TSIANOS E. Brucellosis. *N Engl J Med* 2005, 352:2325–2336
- EWALT DR, PAYEUR JB, MARTIN BM, CUMMINS DR, MILLER WG. Characteristics of a *Brucella* species from a bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*). *J Vet Diagn Invest* 1994, 6:448–452
- ROSS HM, JAHANS KL, McMILLAN AP, REID RJ, THOMPSON PM, FOSTER G. *Brucella* species infection in North Sea seal and cetacean populations. *Vet Rec* 1996, 138:647–648
- MORENO E, CLOECKAERT A, MORIYON I. *Brucella* evolution and taxonomy. *Vet Microbiol* 2002, 90:209–227
- BOSCHIROLI ML, FOULONGNE V, O'CALLAGHAN D. Brucellosis: A worldwide zoonosis. *Curr Opin Microbiol* 2001, 4:58–64
- PAPPAS G, PAPANITRIOU P, AKRITIDIS N, CHRISTOU L, TSIANOS EV. The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis* 2006, 6:91–99
- CRISTIANO P, PARADISI F. Can cimetidine facilitate infections by oral route? *Lancet* 1982, ii:45
- NAPARSTEK E, BLOCK CS, SLAVIN S. Transmission of brucellosis by bone marrow transplantation. *Lancet* 1982, i:574–575
- MANTUR BG, MANGALGI SS, MULIMANI M. *Brucella melitensis* – a sexually transmissible agent? *Lancet* 1996, 347:1763
- MORENO S, ARIZA J, ESPINOSA FJ, PODZAMCZER D, MIRO JM, RIVERO A ET AL. Brucellosis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998, 17:319–326
- KAUFMANN AF, MELTZER MI, SCHMID GP. The economic impact of a bioterrorist attack: Are prevention and post-attack intervention programs justifiable? *Emerg Infect Dis* 1997, 3:83–94
- GEORGHIOU PR, YOUNG EJ. Prolonged incubation in brucellosis. *Lancet* 1991, 337:1543
- GUZMAN-VERRI C, MANTEROLA L, SOLA-LANDA A, PARRA A, CLOECKAERT A, GARIN J ET AL. The two-component system BvrR/BvrS essential for *Brucella abortus* virulence regulates the expression of outer membrane proteins with counterparts in members of the Rhizobiaceae. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002, 99:12375–12380
- ARENAS GN, STASKEVICH AS, ABALLAY A, MAYORGA LS. Intracellular trafficking of *Brucella abortus* in J774 macrophages. *Infect Immun* 2000, 68:4255–4263
- CANNING PC, ROTH JA, DEYOE BL. Release of 5'-guanosine monophosphate and adenine by *Brucella abortus* and their role in the intracellular survival of the bacteria. *J Infect Dis* 1986, 154:464–470
- PIZARRO-CERDA J, MORENO E, SANGUEDOLCEV, MEGE JL, GORVEL JP. Virulent *Brucella abortus* prevents lysosome fusion and is distributed within autophagosome-like compartments. *Infect Immun* 1998, 66:2387–2392
- CELLI J, de CHASTELLIER C, FRANCHINI DM, PIZARRO-CERDA J, MORENO E, GORVEL JP. *Brucella evades* macrophage killing via VirB-dependent sustained interactions with the endoplasmic reticulum. *J Exp Med* 2003, 198:545–556
- GORVEL JP, MORENO E. *Brucella* intracellular life: From invasion to intracellular replication. *Vet Microbiol* 2002, 90:281–297
- ZHAN Y, CHEERS C. Endogenous gamma interferon mediates resistance to *Brucella abortus* infection. *Infect Immun* 1993, 61:4899–4901
- BRAVO MJ, de DIOS COLMENERO J, ALONSO A, CABALLERO A. Polymorphisms of the interferon gamma and interleukin 10 genes in human brucellosis. *Eur J Immunogenet* 2003, 30:433–435
- AHMED K, AI-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, 61:425–427
- ZHAN Y, CHEERS C. Endogenous interleukin-12 is involved in resistance to *Brucella abortus* infection. *Infect Immun* 1995, 63:1387–1390
- JUBIER-MAURIN V, BOIGEGRAIN RA, CLOECKAERT A, GROSS A, ALVAREZ-MARTINEZ MT, TERRAZA A ET AL. Major outer membrane protein Omp25 of *Brucella suis* is involved in inhibition of tumour necrosis factor alpha production during infection of human macrophages. *Infect Immun* 2001, 69:4823–4830
- DEMIRDAG K, OZDEN M, KALKAN A, GODEKMERDAN A, SIRRI KILIC S. Serum cytokine levels in patients with acute brucellosis and their relation to the traditional inflammatory markers. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003, 39:149–153
- MOUSA AR, MUHTASEB SA, ALMUDALLAL DS, KHODEIR SM, MARAFIE AA. Osteoarticular complications of brucellosis: A study of 169 cases. *Rev Infect Dis* 1987, 9:531–543
- BRAVO MJ, COLMENERO JDE D, ALONSO A, CABALLERO A. HLA-B*39 allele confers susceptibility to osteoarticular complications in human brucellosis. *J Rheumatol* 2003, 30:1051–1053
- SEOUD MA, KANJ SS, HABLI M, ARAJ GF, KHALIL AM. *Brucella* pelvic tubo-ovarian abscess mimicking a pelvic malignancy. *Scand J Infect Dis* 2003, 35:277–278
- DAKDOUKI GK, AI AWAR GN. *Brucella* prostatic abscess: First case report. *Scand J Infect Dis* 2005, 37:692–694
- KHAN MY, MAH MW, MEMISH ZA. Brucellosis in pregnant women. *Clin Infect Dis* 2001, 32:1172–1177
- TRUJILLO IZ, ZAVALA AN, CACERES JG, MIRANDA CQ. Brucellosis. *Infect Dis Clin North Am* 1994, 8:225–241
- ARIZA J, PIGRAU C, CANAS C, MARRON A, MARTINEZ F, ALMIRANTE B ET AL. Current understanding and management of chronic hepatosplenic suppurative brucellosis. *Clin Infect Dis* 2001, 32:1024–1033
- KANAFANI ZA, SHARARA AI, ISSA IA, KANJ SS. Acute calculous cholecystitis associated with brucellosis: A report of two cases and review of the literature. *Scand J Infect Dis* 2005, 37:927–930
- AKRITIDIS N, PAPPAS G. Ascites caused by brucellosis: A report

- of two cases. *Scand J Gastroenterol* 2001, 36:110–112
37. SHAKIR RA, AI DIN AS, ARAJ GF, LULU AR, MOUSA AR, SAADAH MA. Clinical categories of neurobrucellosis. A report on 19 cases. *Brain* 1987, 110:213–223
 38. MANTUR BG, BIRADAR MS, BIDRI RC, MULIMANI MS, VEERAP PA, KARIHOLU P ET AL. Protean clinical manifestations and diagnostic challenges of human brucellosis in adults: 16 years' experience in an endemic area. *J Med Microbiol* 2006, 55:897–903
 39. REGUERA JM, ALARCON A, MIRALLES F, PACHON J, JUAREZ C, COLMENERO JD. *Brucella* endocarditis: Clinical, diagnostic, and therapeutic approach. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003, 22:647–650
 40. BERGERON P, GONZALES-FAJARDO J, MANGIALARDI N, COURBIER R. False aneurysm of the abdominal aorta due to *Brucella suis*. *Ann Vasc Surg* 1992, 6:460–463
 41. AGUADO JM, BARROS C, GOMEZ GARCES JL, FERNANDEZ-GUERREIRO ML. Infective aortitis due to *Brucella melitensis*. *Scand J Infect Dis* 1987, 19:483–484
 42. METIN A, AKDENIZ H, BUZGAN T, DELICE I. Cutaneous findings encountered in brucellosis and review of the literature. *Int J Dermatol* 2001, 40:434–438
 43. AKCALI C, SAVAS L, BABA M, TURUNCT, SECKIN D. Cutaneous manifestations in brucellosis: A prospective study. *Adv Ther* 2007, 24:706–711
 44. BABAYIGIT A, OLMEZ D, UZUNER N, CAGLAYAN S, KUMRAL A, ASILSOY SK ET AL. Stevens-Johnson syndrome associated with *Brucella* infection. *Pediatr Dermatol* 2007, 24:432–433
 45. CHRISTIANSON HB, PANKEY GA, APPLEWHITE ML. Ulcers of skin due to *Brucella suis*. Report of a case. *Arch Dermatol* 1968, 98:175–176
 46. KARAHOCAGIL MK, DEMIROK A, KILIC A, CINAL A, CAKSEN H, YASAR T. Brucellosis and uveitis. *Ann Ophthalmol (Skokie)* 2008, 40:48–50
 47. ABD ELRAZAK M. Brucella optic neuritis. *Arch Intern Med* 1991, 151:776–778
 48. SOLERA J, MARTINEZ-ALFARO E, ESPINOSA A, CASTILLEJOS ML, GEIJO P, RODRIGUEZ-ZAPATA M. Multivariate model for predicting relapse in human brucellosis. *J Infect* 1998, 36:85–92
 49. ARIZA J, CORREDOIRA J, PALLARES R, VILADRICH PF, RUFIG, PUJOL M ET AL. Characteristics of and risk factors for relapse of brucellosis in humans. *Clin Infect Dis* 1995, 20:1241–1249
 50. SHAALAN MA, MEMISH ZA, MAHMOUD SA, ALOMARI A, KHAN MY, ALMUNEEF M ET AL. Brucellosis in children: Clinical observations in 115 cases. *Int J Infect Dis* 2002, 6:182–186
 51. Da CUNHA S. Adenosine deaminase in cerebrospinal fluid during *Brucella* meningitis. *J Infect* 1995, 31:82–83
 52. DIKENSOY O, NAMIDURU M, HOCAOGLU S, IKIDAG B, FILIZ A. Increased pleural fluid adenosine deaminase in brucellosis is difficult to differentiate from tuberculosis. *Respiration* 2002, 69:556–559
 53. AI-SHAMAHY HA, WRIGHT SG. Enzyme-linked immunosorbent assay for *Brucella* antigen detection in human sera. *J Med Microbiol* 1998, 47:169–172
 54. ARIZA J, BOSILKOVSKI M, CASCIO A, COLMENERO JD, CORBEL MJ, FALAGAS ME ET AL. Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: The Ioannina recommendations, 2007, 4:e317
 55. 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. *Br Med J* 2008, 336:701–704
 56. COLMENERO JD, FERNANDEZ-GALLARDO LC, AGUNDEZ JA, SEDENO J, BENITEZ J, VALVERDE E. Possible implications of doxycycline-rifampin interaction for treatment of brucellosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994, 38:2798–2802
 57. MARIANELLI C, CIUCHINI F, TARANTINO M, PASQUALI P, ADONE R. Genetic bases of the rifampin resistance phenotype in *Brucella* spp. *J Clin Microbiol* 2004, 42:5439–5443
 58. DIZBAY M, KILIC S, HIZEL K, ARMAN D. Tigecycline: Its potential for treatment of brucellosis. *Scand J Infect Dis* 2007, 39:432–434
 59. SOLERA J, LOZANO E, MARTINEZ-ALFARO E, ESPINOSA A, CASTILLEJOS ML, ABAD L. Brucellar spondylitis: Review of 35 cases and literature survey. *Clin Infect Dis* 1999, 29:1440–1449
- Corresponding author:*
- M. Elisaf, Department of Internal Medicine, Medical School, University of Ioannina, GR-451 10 Ioannina, Greece
e-mail: egepi@cc.uoi.gr