

ΒΡΟΥΚΕΛΛΩΣΗ



Ε. ΜΠΟΥΤΑΤΗ

Brucella sp.

- Οι βρουκέλλες είναι μικρά Gram-αρνητικά κοκκοβακτηρίδια, ακίνητα, μη σπορογόνα
- Φυσικές δεξαμενές τους αποτελούν οικόσιτα και άγρια ζώα
- Το γένος *Brucella* περιλαμβάνει τα 6 κλασικά είδη:
 - *Brucella melitensis* (3 βιότυποι-κυρίως πρόβατα & αίγες)
 - *B. abortus* (9 βιότυποι-βοοειδή)
 - *B. suis* (5 βιότυποι, χοίροι, τάρανδοι, μικρά τρωκτικά)
 - *B. canis* (σκύλοι)
 - *B. onis* (πρόβατα)
 - *B. neotomae* (άγρια τρωκτικά)

Brucella sp.

- Τα τελευταία χρόνια απομονώθηκαν νέα είδη βρουκέλλας από θαλάσσια θηλαστικά (*B. pinnipedialis*: φώκιες και *B. ceti*: δελφίνια και φάλαινες), η *B. microti* (από κοινά τρωκτικά και δείγματα εδάφους), η *B. inopinata* από εμφύτευμα στήθους ατόμου με κλινική εικόνα βρουκέλλωσης
- Τα παραπάνω αναδεικνύουν την εξέλιξη του γένους, την «ανάδυση» νέων ειδών και τη δυνατότητα επέκτασης σε ευρύτερο φάσμα ξενιστών...

ΒΡΟΥΚΕΛΛΩΣΗ

Έχει περιγραφεί με πολλά ονόματα

- Malta Fever
- Undulant Fever
- Mediterranean Fever
- Rock Fever of Gibraltar
- Gastric Fever
- Ενδημικές περιοχές: λεκάνη Μεσογείου, Αραβικός κόλπος, Ινδία, Μεξικό, Κεντρική και Νότιος Αμερική

ΒΡΟΥΚΕΛΛΩΣΗ

- Η συνηθέστερη ζωνόσος παγκοσμίως
 - > 500.000 νέες περιπτώσεις/έτος
- Η χώρα μας ανάμεσα στις 25 χώρες με την υψηλότερη επίπτωση της νόσου παγκοσμίως
 - 20.9 νέες περιπτώσεις ετησίως ανά εκατομμύριο πληθυσμού

ΜΕΤΑΔΟΣΗ

- Τα πιο σοβαρά περιστατικά βρουκέλλωσης στον άνθρωπο αποδίδονται κυρίως στη *B. melitensis* και τη *B. suis* (biovars 1, 3, και 4), με λιγότερο συχνό αίτιο τη *B. canis*
- Η μόλυνση στον άνθρωπο γίνεται μετά από επαφή με μολυσμένες εκκρίσεις των ζώων ή με αυτοεμβολιασμό (προσωπικό εργαστηρίου)
- Πύλες εισόδου αποτελούν η γαστρεντερική οδός (κατανάλωση μη παστεριωμένου γάλακτος ή προϊόντων), το δέρμα (μέσω αμυχών) και η αναπνευστική οδός



ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

- Οι βρουκέλλες προσλαμβάνονται από τα μακροφάγα και τα PMN μέσα στα οποία επιβιώνουν και πολλαπλασιάζονται
- Από εκεί μεταφέρονται στους λεμφαδένες και στην κυκλοφορία του αίματος, εγκαθίστανται σε διάφορες θέσεις (ήπαρ, σπλήνας, μυελός των οστών) όπου συνεχίζουν να πολλαπλασιάζονται ενδοκυττάρια, προσβάλλοντας στη συνέχεια άλλα όργανα
- Σχεδόν κάθε όργανο του σώματος μπορεί να αποτελέσει στόχο του βακτηρίου

ΒΡΟΥΚΕΛΛΩΣΗ

- Χρόνος επώασης : 2 - 8 εβδομάδες
- Οξεία νόσος : 50%
- Συμπτωματολογία : μη ειδική
- Η βρουκέλλα **ΔΕΝ** καταλείπει ανοσία: **Νέα λοίμωξη** είναι δυνατή
- Υποτροπή σε 10% εντός του πρώτου έτους
 - Οφείλεται σε ατελή θεραπεία ή εντοπισμένη εστία λοίμωξης που απαιτεί χειρουργική παροχέτευση

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΒΡΟΥΚΕΛΛΩΣΗΣ

ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΚΗ

- Παρουσία συμπτωμάτων & απομόνωση παθογόνου από αίμα/μυελό οστών

ΟΡΟΛΟΓΙΚΗ

- Υψηλοί ή αυξανόμενοι τίτλοι αντισωμάτων με συμβατά συμπτώματα και ιστορικό πιθανής έκθεσης

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΒΡΟΥΚΕΛΛΩΣΗΣ

ΕΣΤΙΑΚΗ

- Το παθογόνο δεν απομονώνεται από το αίμα, αλλά απομονώνεται από συγκεκριμένους προσβεβλημένους ιστούς και τα συμπτώματα προέρχονται από το πάσχον όργανο

ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΗ

- Ορολογική ένδειξη προηγούμενης νόσου σε άτομα χωρίς συμπτωματολογία

ΧΡΟΝΙΑ (;) (συμπτώματα για >1 έτος)

- Παρουσία συμπτωμάτων και απομόνωση παθογόνου από αίμα/μυελό οστών

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΒΡΟΥΚΕΛΛΩΣΗΣ

- Ανάλογα με τη διάρκεια και πορεία της νόσου, διακρίνονται οι παρακάτω μορφές:
 - Οξεία (διάρκεια <3 μήνες)
 - Υποξεία (διάρκεια 3-12 μήνες)
 - Χρόνια (διάρκεια >12 μήνες)
- Η νόσος εμφανίζει έντονο πολυμορφισμό και οι κλινικές εκδηλώσεις παρουσιάζουν μεγάλο εύρος, ανάλογα με τη φάση της νόσου και την ανάπτυξη εστιακών μορφών
- Υποτροπές της νόσου σχετίζονται κυρίως με ατελή θεραπεία

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΒΡΟΥΚΕΛΛΩΣΗΣ

- Πυρετός (~70% των ασθενών)
 - Συνεχής ή κυματοειδής («undulant fever») περίπου στους μισούς ασθενείς
 - Μπορεί να συνοδεύεται από δύσοσμο ιδρώτα και μυοσκελετικά συμπτώματα
- Εικόνα οξείας, υποξείας ή χρόνιας λοίμωξης

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΒΡΟΥΚΕΛΛΩΣΗΣ

- Κόπωση, ανορεξία, μυαλγίες, αρθραλγίες, κεφαλαλγία
- Εφίδρωση
- Μέτρια λεμφαδενοπάθεια (10-20%)
- Ηπατομεγαλία ή σπληνομεγαλία (20-30%)

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΒΡΟΥΚΕΛΛΩΣΗΣ

- Μη ειδικές δερματικές εκδηλώσεις (βλατίδες, έλκη, πετέχειες) -5%
- Απώλεια βάρους σε χρόνια περιστατικά
- Όλα τα όργανα του σώματος μπορεί να προσβληθούν
- Ανάρρωση σε 3-12 μήνες (μικρό ποσοστό θα αναπτύξει επιπλοκές)

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΒΡΟΥΚΕΛΛΩΣΗΣ



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijid



Review

Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature

Turan Buzgan^a, Mustafa Kasim Karahocagil^{b,*}, Hasan Irmak^a, Ali Irfan Baran^b, Hasan Karsen^c, Omer Evirgen^d, Hayrettin Akdeniz^b

^a Directorate of Basic Health Services, Ministry of Health, Ankara, Turkey

^b Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, Yuzuncu Yil University, 65200 Van, Turkey

^c Department of Infectious Diseases, Hakkari State Hospital, Hakkari, Turkey

^d Department of Infectious Diseases, Gaziantep State Hospital, Gaziantep, Turkey

Int J Infect Dis. 2010;14:e469

ΣΥΜΠΤΩΜΑ	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ (%)
Αρθραλγίες	73,7
Πυρετός	72,2
Κακουχία	71,2
Εφιδρώσεις	64,8
Ανορεξία	49,0
Απώλεια βάρους	42,4
Μυαλγία	36,1
Φρίκια	33,9
Ραχιαλγία	6,8
Οσφυαλγία	21,2
Ναυτία / έμετος	24,9
Κοιλιακό άλγος	6,7
Κεφαλαλγία	14,4
Άλγος στο όσχεο	3,4

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΒΡΟΥΚΕΛΛΩΣΗΣ

ΣΚΕΛΕΤΟΣ

Σπονδυλίτιδα, ιερολαγονίτιδα, οστεομυελίτιδα, περιφερική αρθρίτιδα

- Η οστεοαρθρική είναι η συχνότερη (30%)
- Οστεομυελίτιδα ή/και σηπτική αρθρίτιδα

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΒΡΟΥΚΕΛΛΩΣΗΣ

ΣΚΕΛΕΤΟΣ

- Προσβολή σπονδυλικής στήλης συνήθως στην οσφυϊκή μοίρα, με όψιμη δισκίτιδα και διατήρηση του σχήματος του σπονδυλικού σώματος
- Μικρά παρασπονδυλικά αποστήματα και σπάνια αποστήματα του ψοίτη
- Προσβολή ιερολαγονίων αρθρώσεων, μεγάλων αρθρώσεων των κάτω άκρων, ώμων και στερνοκλειδικών
- Η σηπτική αρθρίτιδα στη βρουκέλλωση εξελίσσεται αργά

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΒΡΟΥΚΕΛΛΩΣΗΣ

- **ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ**

- Αποβολές, επιδιδυμίτιδα-ορχίτιδα

- **ΓΕΣ**

- Ηπατικά αποστήματα, ηπατικό κοκκίωμα

- **ΚΝΣ**

- Μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα, εγκεφαλικά αποστήματα, μυελίτιδα

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΒΡΟΥΚΕΛΛΩΣΗΣ

▪ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

- Ενδοκαρδίτιδα, περικαρδίτιδα

▪ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

- Βρογχίτιδα, πνευμονία, πνευμονικοί όζοι, αποστήματα, πυλαία λεμφαδενοπάθεια, πλευριτική συλλογή/εμπύημα

▪ ΟΦΘΑΛΜΟΙ

- Ραγοειδίτιδα

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΒΡΟΥΚΕΛΛΩΣΗΣ

ΜΗ ΕΙΔΙΚΟΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

- Μέτρια αναιμία (40%)
- Μέτρια λευκοπενία (10,9%) με λεμφοκυττάρωση
- Λευκοκυττάρωση (9,0%)
- Θρομβοπενία (9,5%) και σπανιότερα διάχυτη ενδαγγειακή πήξη

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΒΡΟΥΚΕΛΛΩΣΗΣ

ΜΗ ΕΙΔΙΚΟΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

- CRP ↑: 58,4%
- ΤΚΕ>40: 19,6%
- Άλλα ευρήματα που σχετίζονται με την λειτουργία του προσβεβλημένου οργάνου
 - ALT/AST ↑: 24,8%
 - Bilirubin>1,5 mg/dl: 7,2%

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΒΡΟΥΚΕΛΛΩΣΗΣ

ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ

- Η καλλιέργεια αποδεικνύει τη νόσο, όμως δεν είναι πάντα εφικτή
- Παρ' όλο που σε εντοπισμένες μορφές η βρουκέλλα μπορεί να αναζητηθεί σε παθολογικά υλικά (π.χ. μυελός των οστών, σπλήνα, αρθρικό υγρό), το αίμα είναι το πιο συχνό βιολογικό υλικό που χρησιμοποιείται στην καλλιέργεια

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΒΡΟΥΚΕΛΛΩΣΗΣ

ΑΙΜΟΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ

Το ποσοστό θετικής αιμοκαλλιέργειας εξαρτάται από :

1. Στάδιο της νόσου
 - οξεία: **40-90%**
 - χρόνια ή υποτροπιάζουσα: **5-20%**
2. Βαθμό βακτηραιμίας
3. Είδος της βρουκέλλας (μικρό ποσοστό στα non-*B. melitensis* sp)
4. Μέθοδο απομόνωσης

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΒΡΟΥΚΕΛΛΩΣΗΣ

ΑΙΜΟΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ

- Με τη χρήση του διφασικού υλικού Ruiz-Castaneda, η αιμοκαλλιέργεια απαιτεί μεγάλο χρόνο επώασης (~6 εβδομάδες)
- Με τα αυτοματοποιημένα συστήματα (Bactec και BacTAlert), η θετική καλλιέργεια ανιχνεύεται από την 1^η εβδομάδα

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΒΡΟΥΚΕΛΛΩΣΗΣ

ΑΙΜΟΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ

- Επί θετικής καλλιέργειας, γίνεται ανακαλλιέργεια σε διάφορα θρεπτικά υλικά (trypticase-soy agar, Brucella agar κ.ά.)
- Αν αναπτυχθεί Gram αρνητικό κοκκοβακτηρίδιο, οξειδάση & καταλάση θετικό, τυποποιείται με βάση βιοχημικά και μεταβολικά χαρακτηριστικά, την αντοχή σε χρωστικές και τη λύση από ειδικούς φάγους
 - Υπάρχουν πλέον αρκετές μοριακές μέθοδοι που τείνουν να αντικαταστήσουν τις κλασικές μεθόδους τυποποίησης

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΒΡΟΥΚΕΛΛΩΣΗΣ

ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ ΜΥΕΛΟΥ ΟΣΤΩΝ: Gold standard

- Σημαντικά περισσότερο ευαίσθητη από την αιμοκαλλιέργεια, ειδικά σε χρόνιες περιπτώσεις
- Συντομότερος χρόνος ανίχνευσης
- Δεν επηρεάζεται ιδιαίτερα από προηγούμενη λήψη αντιβιοτικών

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΒΡΟΥΚΕΛΛΩΣΗΣ

ΟΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ

- Λόγω της δυσκολίας και της μικρής ευαισθησίας της καλλιέργειας, η διάγνωση βασίζεται σε σημαντικό βαθμό στις ορολογικές δοκιμασίες
- Τα κύρια αντιγόνα της βρουκέλλας που χρησιμοποιούνται στις ορολογικές δοκιμασίες είναι ο λιποπολυσακχαρίτης LPS και οι κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΒΡΟΥΚΕΛΛΩΣΗΣ

ΟΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ

- Ψευδώς θετικά αποτελέσματα του LPS της βρουκέλλας με άλλα Gram αρνητικά βακτήρια (*Yersinia enterocolitica* O:9, *Vibrio cholera* O:1, *Escherichia coli* O:157, *Escherichia hermanni*, *Salmonella* O:30, *Stenotrophomonas maltophilia*, *F. tularensis*)

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΒΡΟΥΚΕΛΛΩΣΗΣ

ΟΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ

Επιτυγχάνεται:

- Διάγνωση βρουκέλλωσης
- Καθορισμός σταδίου της νόσου
- Παρακολούθηση θεραπείας

Δυσκολίες σε:

- Χρόνια βρουκέλλωση
- Επαναλοίμωξη ή υποτροπή
- Ενδημικές περιοχές

ΟΡΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΒΡΟΥΚΕΛΛΩΣΗΣ

Συγκολλητινο -αντιδράσεις	Ανιχνεύσιμος Τύπος ανοσοσφαιρινών	Στάδιο της νόσου για το οποίο είναι χρήσιμη η εξέταση
Rose Bengal	IgA, IgG, IgM (κυρίως IgM)	«Screening test» Οξεία (υψηλοί τίτλοι) Χρόνια (χαμηλοί τίτλοι)
Wright	Μέθοδος αναφοράς Όλοι οι τύποι (κυρίως IgM)	Οξεία (υψηλοί τίτλοι) Χρόνια (χαμηλοί τίτλοι) Παρακολούθηση θεραπείας (Δεν ανιχνεύει τη B.suis) Φαινόμενο προζώνης σε περίσσεια Abs)

ΟΡΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΒΡΟΥΚΕΛΛΩΣΗΣ

WRIGHT

- Ορολογική δοκιμασία αναφοράς
- Η Συνηθέστερη εξέταση για διάγνωση
- Ανιχνεύει αντισώματα έναντι S-LPS
- Θετική στο 75-95% των ασθενών με βρουκέλλωση
- Για τη διάγνωση απαιτείται **τίτλος abs $\geq 1/160$** (ή $\geq 1/320$ σε ενδημικές περιοχές)

ΟΡΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΒΡΟΥΚΕΛΛΩΣΗΣ

ROSE BENGAL PLATE AGGLUTINATION

- Χρησιμοποιείται κυρίως σαν screening test, λόγω της ιδιαίτερα υψηλής ευαισθησίας του (>99%)

COOMBS TEST

- Μπορεί να βοηθήσει σε περιπτώσεις υποτροπής ή χρόνιας λοίμωξης

ΟΡΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΒΡΟΥΚΕΛΛΩΣΗΣ

ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΟΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΑΣΙΩΝ

- Διασταυρούμενες αντιδράσεις
- Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα στην αρχική φάση της λοίμωξης και σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς
- Φαινόμενο «προζώνης»

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΟΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ

Για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη:

1. τα επιδημιολογικά δεδομένα και
2. η κλινική εικόνα του ασθενή

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΟΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ

- Σε ενδημικές περιοχές είναι πιθανόν να εντοπιστούν χαμηλοί τίτλοι αντισωμάτων σε μη νοσούντα άτομα
 - Σε ενδημικές περιοχές το όριο θα πρέπει να είναι υψηλότερο από ότι σε μη-ενδημικές περιοχές. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στον προσδιορισμό των ορίων θετικότητας (cut off values)
- Σε περιστατικά χρονιότητας και υποτροπών θα πρέπει να προσαρμόζονται ανάλογα

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΟΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ

Το είδος των ανοσοσφαιρινών που ανιχνεύονται στον ορό του ασθενή και η σωστή αξιολόγηση της κάθε δοκιμασίας προσφέρουν πολύτιμη βοήθεια στη διάγνωση

- Στην **ΟΞΕΙΑ μορφή**, επικρατούν τα IgM αντισώματα και οι **συγκολλητινοαντιδράσεις** αποδεικνύονται πιο ευαίσθητες, ενώ οι μέθοδοι ανοσοδιάχυσης και η ηλεκτροσυναίρεση είναι συνήθως αρνητικές

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΟΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ

- Στις **ΧΡΟΝΙΕΣ μορφές**, η Rose-Bengal και η SAT δίνουν χαμηλούς τίτλους ή είναι αρνητικές, σε αντίθεση με τη **SAT-Coombs**. Οι μέθοδοι **ανοσοδιάχυσης** και η **ηλεκτροσυναίρεση** είναι θετικές (η εμφάνιση πολλαπλών τόξων είναι χαρακτηριστικό της χρονιότητας)

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΟΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ

Η **ELISA** προσδιορίζει τίτλους ειδικών αντισωμάτων για κάθε τάξη ανοσοσφαιρινών χωριστά και χρησιμεύει:

- Καθορισμό της φάσης της νόσου
- Παρακολούθηση της θεραπείας (έλεγχος IgG και IgA)
- Η παραμονή των IgG και IgA σε υψηλά επίπεδα επί μακρόν αποτελεί ένδειξη εστιακής νόσου

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΟΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ

Η **ELISA** προσδιορίζει τίτλους ειδικών αντισωμάτων για κάθε τάξη ανοσοσφαιρινών χωριστά και χρησιμεύει:

- Καθορισμό της φάσης της νόσου
- Παρακολούθηση της θεραπείας (έλεγχος IgG και IgA)
- Η παραμονή των IgG και IgA σε υψηλά επίπεδα επί μακρόν αποτελεί ένδειξη εστιακής νόσου

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΒΡΟΥΚΕΛΛΩΣΗΣ

PCR

- Δεν έχει προτυποποιηθεί αρκετά ώστε να γίνει εξέταση ρουτίνας
- Μπορεί να γίνει στο αίμα ή σε οποιοδήποτε ιστό
- Δίνει θετικό αποτέλεσμα από τη 10η ημέρα της λοίμωξης
- Ανάλογα με το γονίδιο στόχο μπορεί να ταυτοποιήσει μόνο το γένος ή και το είδος