

Brucelóza, migrace a cestování

Brucellosis, migration, and travel

Zdeňka Mandáková

V srpnu 2016 byl publikován v časopise Eurosurveillance článek upozorňující na obtížnou diagnostiku onemocnění brucelózou u migrantky ze Sýrie. Brucelóza se v evropských zemích běžně nevyskytuje, ale s množstvím osob, které migrují do Evropy z endemických oblastí, je nutné myslet v diferenciální diagnostice i na toto onemocnění.

KAZUISTIKA

Dospívající žena – migrantka porodila v Německu vakuum extrakcí plně donošené dítě (s porodní hmotností 3 185 g). Vzhledem k tomu, že u dítěte byly během porodu známky asfyxie, byly matka i dítě hospitalizovány na oddělení specializované péče. Dítě prospívalo bez dalších komplikací. 1 den po porodu došlo u matky k vzestupu teploty na 39 °C. V krevním obraze matky byly normální hodnoty leukocytů, lehce snížená hodnota hemoglobinu a zvýšená hodnota CRP na 38,0 mg/ml (norma < 5,0 mg/ml). Žena byla intravenózně léčena 3 dny ampicilin/sulbaktamem 3 g třikrát denně a 500 mg metronidazolu dvakrát denně. Čtvrtý den byla žena v dobrém klinickém stavu propuštěna s léčbou perorálním sultamicilinem 375 mg a metronidazolem 400 mg dvakrát denně.

V období horečky byly u ženy odebrány dva sady hemokultur. Jedna anaerobní hemokultura byla pozitivní za 47 hodin s nálezem *Fusobacterium nucleatum*. Aerobní hemokultura začala růst po 117 hodinách, zjištěny byly malé Gram-negativní kokobacily. Malé nehemolytické kolonie se objevily na Columbia agaru po 48hodinové inkubaci při T 36 °C na vzduchu obohaceném 5 % CO₂, byly oxidázapozitivní. Spektrometrií (MALDI-TOF) byl identifikován druh *Brucella*, o den později byla reakcí real-time PCR v referenční laboratoři potvrzena *Brucella melitensis*.

Vzhledem k výsledku z aerobní hemokultury byly matka a dítě okamžitě kontaktovány a 11. den po porodu vyšetřeny. Matka pobývala 9 měsíců v Německu, předtím pracovala v Sýrii jako pastýřka ovcí. Asi 5 měsíců před diagnostikovaním brucelózy trpěla opakovanými bolestmi zad. Sérologické vyšetření krve na specifické protilátky proti brucele bylo pozitivní v titru 1: 16 000 (norma <1:500), ELISA IgG 29,1 U a IgM 24,3 U (cut-off: 10 U). Vzorky mateřského mléka nebyly na vyšetření k dispozici. Pacientce byla doporučena antibiotická terapie doxycyklinem 100 mg dvakrát denně a rifampicinem 900 mg jednou denně po dobu 12 týdnů, kojení bylo ukončeno.

Vyšetření novorozence pediatrem bylo bez klinických a laboratorních abnormalit. Hemokultura odebraná 11. den po narození byla negativní, ve vzorku séra byly pozitivní jen *Brucella*-specifické IgG protilátky (24,5 U).

Při kontrolách za 4 a 7 týdnů po porodu nebyly u matky ani dítěte shledány žádné klinické ani laboratorní abnormality. Matka dobře tolerovala antibiotickou léčbu. Hemokultura odebraná matce za 7 týdnů po porodu byla negativní, hladina IgM protilátek mírně klesla na 18 U.

Po identifikaci *Brucelly* u rodičky byly ještě monitorovány 2 osoby, které byly přítomny na porodním sále. Všechny sérologické testy u těchto osob byly při prvním vyšetření i za 3 měsíce negativní.

Náhodná kultivace *Brucella melitensis* v hemokultuře odebrané v průběhu horečnaté ataky po porodu ukazuje složitost diagnózy. Anamnestické, klinické a laboratorní údaje pacientky jsou v souladu s protražovaným nebo chronickým průběhem brucelózy aktivované během těhotenství a/nebo porodu. Přesto nemůže být přesně stanoveno místo a čas, kdy se žena nakazila. Mohla být infikována v Sýrii, kde pracovala jako pastýřka ovcí, ale k nákaze mohlo dojít i cestou do Německa.

Autoři článku upozorňují, že lékaři z neendemických evropských oblastí nemyslí na možnost importu brucelózy u pacientů přicházejících z endemických oblastí. Pacientka byla v Německu 9 měsíců a byla během těhotenství sledována v těhotenské poradně, kde nebyla dotázána na cestovní anamnézu, kontakty se zvířaty ani požívání syrových potravin nebo trvání jejích obtíží, takže nebyla odhalena spojitost mezi jejími bolestmi zad a možnou brucelózou. [1]

BRUCELÓZA – ZÁKLADNÍ INFORMACE

Brucelóza je zoonóza rozšířená na celém světě. Ve vyspělých zemích včetně ČR byla vymýcena před desítkami let u hospodářských zvířat účinnými veterinárními programy. V minulosti se v českých zemích vyskytovala onemocnění *B. abortus*, kdy zdrojem nákazy byl hovězí dobytek. Po druhé světové válce byl nakažený dobytek vyhuben, proto se v současnosti v ČR výskyt humánní brucelózy omezuje na ojedinělé importované případy. Některé biovary brucel se v ČR vyskytují v populacích divokých zvířat, zejména zajíců, žádné lidské onemocnění ale z těchto zdrojů hlášené nebylo [2,3].

V roce 2016 byla hlášena lidská onemocnění brucelózou z Izraele, kde se používá v lidovém léčitelství syrové (nepasterizované) velbloudí mléko jako prostředek k léčbě poruch imunitního systému, nádorových onemocnění, Crohnovy nemoci, autoimunitních nemocí apod. i u malých dětí. Lidská onemocnění se vyskytla také v Alžíru, Egyptě, Tanzanii a Keni, v roce 2015 v Bulharsku, Rusku, Alžíru, Arménii a Palestině. Onemocnění zvířat byla hlášena v loň-

ském a letošním roce kromě výše uvedených zemí také v USA, Uruguayi, Austrálii a Botswaně [4].

Původcem onemocnění jsou malé gramnegativní kokobacily aerobně rostoucí. Rod *Brucella* obsahuje šest druhů, které se liší ve výběru rezervoárových zvířat, metabolických a kultivačních charakteristikách a v antigenní stavbě. *B. abortus* postihuje hovězí dobytek, velbloudy, jaky a bizony, *B. suis* domácí vepře, černou zvěř a soby, *B. melitensis* kozy, ovce a velbloudy, *B. canis* psy, *B. ceti* a *B. pinnipedialis* kytovce a tuleně. Brucely jsou rezistentní vůči vlivům zevního prostředí, dlouho přežívají v infikovaném mléce i mléčných výrobcích. Zdrojem nákazy mohou být i zvířata s latentní infekcí. Pasterizace a běžné dezinfekční prostředky brucely ničí. [2, 3, 5]

K přenosu brucelózy může dojít potřísněním kožní oděrky nebo oční spojivky exkrety nebo tělními tekutinami nemocných zvířat, vdechnutím kontaminovaného aerosolu, požitím syrového mléka nemocných zvířat nebo nepasterizovaných výrobků z něho připravených. Maso obsahuje nízký počet mikrobů, proto není jeho konzumace tak nebezpečná. Profesionální brucelózou jsou ohroženi veterináři, řezníci, ošetřovatelé dobytka a osoby manipulující s kulturami živých mikroorganismů v laboratořích. Interhumánní přenos je výjimečný. Mikrob je přítomen i v porodních cestách, proto je možný přenos jak vertikální, tak sexuálním stykem.

U člověka vyvolávají brucely systémové onemocnění, které může postihnout jakýkoliv orgán.

Brucely přežívají v makrofázích, množí se v nich a jsou jimi roznášeny do celého těla, zejména do lymfatických uzlin, sleziny, jater a kostní dřeně. Rychlost a intenzita tohoto procesu závisí na virulenci mikroba, velikosti a místě inokula, způsobu přenosu z nemocného zvířete a na imunitním stavu nakaženého. V postižených tkáních vznikají granulomy, které mohou kaseifikovat nebo se hojí fibrózou nebo kalcifikací. V likvidaci infekce je rozhodující buněčná imunita. Protilátky třídy IgM se objevují koncem prvního týdne, protilátky třídy IgG po druhém týdnu onemocnění, nemají protektivní účinek. Perzistence vysokých titrů protilátek třídy IgG signalizuje chronicitu procesu nebo hrozbu relapsu.

Inkubační doba onemocnění se pohybuje v rozmezí 2–4 týdnů (5 dnů – 5 měsíců [5]). Onemocnění začíná někdy pozvolna, jindy prudce, s výraznými, ale nespecifickými obtížemi: undulující horečkou, vylučováním hojného páchnoucího potu, pachutěmi v ústech, nechutenstvím, malátností, lumbalgii, artralgiemi, bolestmi hlavy a celkovou ochablostí. Častá je mírná hepatomegalie a splenomegalie, někdy lymfadenopatie, u mužů bývá orchitida. Choroba může mít průběh lehký až závažný s komplikacemi, může přejít do chronicity nebo mít relabující průběh. Brucelóza může imitovat tuberkulózu, infekční mononukleózu, břišní tyfus, systémová onemocnění pojiva aj. Pokud klinickému obrazu dominují orgánová poškození, označuje se onemocnění jako lokalizovaná brucelóza (charakteristická je spondylodiscitida v lumbální krajině doprovázená sakroilitidou).

Infekce vyvolaná *B. abortus* (Bangova choroba) má u lidí mírný, zato chronický průběh, s převládajícím posti-

žením pohybového aparátu. Typickým projevem je zánětlivé postižení sakroiliakálního kloubu. Letalita i bez léčby činí 1–2 %.

Infekce vyvolaná *B. melitensis* (maltská horečka) má závažnější průběh s vyššími horečkami a častými orgánovými komplikacemi. Začátek je akutní, poté nemoc přechází do chronické formy. Smrtnost činí 5–10 %.

Infekce vyvolané *B. suis* jsou vzácnější, ale mívají nejzávažnější průběh. Mohou způsobit sepsi s tvorbou abscesů v játrech, slezině a dalších orgánech, smrtnost dosahuje 30–50 %.

Rekonvalescence po prodělané brucelóze je dlouhá a bývá doprovázena řadou neurovegetativních obtíží. Po proděláním chronické formy s orgánovými projevy bývají trvalé následky v podobě granulomatozní hepatitidy, artritidy, spondylitidy, anémie, leukopenie, trombocytopenie, meningitidy, uveitidy, neuritidy optického nervu, endokarditidy a různých neurologických obtíží označovaných jako neurobrucelóza. U nedostatečně léčených pacientů dochází k relapsu onemocnění, nejčastěji za 3–6 měsíců po ukončení terapie [2, 6].

Klinická diagnóza je vzhledem ke značně nespecifickým příznakům obtížná, k diagnóze nemohou přispět ani běžná hematologická či biochemická vyšetření krve. Pomoci může epidemiologická anamnéza. Nezvratným potvrzením brucelózy je izolace mikroba z hemokultury, punktátu kostní dřeně, likvoru, synoviální tekutiny i z jiných tkání, záchyt mikroba je ale velmi obtížný a nemusí se zdařit. Moderní molekulární metody jako PCR jsou zatím více využívány ve veterinární diagnostice. Vyšetření PCR je vysoce specifické a senzitivní v detekci primární infekce i relapsu po léčbě. Bohužel z některých laboratoří byla hlášena přetrvávající pozitivita PCR i po klinicky úspěšné léčbě. Obvykle se používá sérologická diagnostika – standardní aglutinační test, Rose Bengal aglutinační reakce, komplement fixační reakce nebo ELISA test. Při interpretaci výsledků je nutné vyloučit zkříženou reaktivitu brucel s různými druhy Gram-negativních bakterií, které mají podobný O polysacharid jako brucely (*F. tularensis*, *Escherichia coli*, *Salmonella urbana*, *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio cholerae* a *Stenotrophomonas maltophilia*) [2, 6].

Brucelinový kožní test, jehož pozitivita je velmi časná, je sice přísně specifický, ale neumožňuje rozlišit časnou a rekonvalescentní pozitivitu. V současnosti není v ČR dostupný.

V terapii brucelózy se doporučuje kombinované perorální podávání doxycyklinu 200 mg/den současně s rifampicinem 600–900 mg/den po dobu 6 týdnů. Alternativně je možné místo rifampicinu podat streptomycin 1g/den i.m. nebo gentamicin 240 mg/den i.v. po dobu prvních 2–3 týdnů. Použit lze i fluorochinolony v kombinaci s rifampicinem. Děti, kterým nelze podat doxycyklin léčíme kombinací co-trimoxazolu s rifampicinem. Kortikosteroidy se podávají jen v případě neurologických komplikací. [2]

Vnímavost k nákaze je všeobecná, po proděláním infekce nevzniká solidní imunita, proto může dojít i k opakovaným nakažám. [3]

Prevence onemocnění je založena na úspěšné likvidaci brucelózy zvířat, nemocná zvířata se utrácejí. K zamezení

zavlečení brucelózy slouží veterinární kontrola dovážených zvířat i surovin živočišného původu.

K preventivním opatřením u člověka patří zdravotní výchova veřejnosti, tj. při pobytu v zemích endemického původu brucelózy nekonzumovat mléko a mléčné výrobky, které nebyly pasterizovány nebo převařeny, nepožívat syrové maso, játra a morek. Účinná vakcína v prevenci onemocnění lidí není v současnosti k dispozici.[3, 6]

U osob přicházejících do kontaktu se zvířaty nebo jejich produkty je podstatná osobní hygiena, tj. osobní ochrana při vrzích domácích zvířat, při potratech zvířat bezpečná manipulace s jejich placentami, plodovou vodou apod.

Onemocnění se hlásí hygienické službě [3].

LITERATURA

1. Grunow R, Jacob D, Klee S, Schlembach D, Jackowski-Dohrmann S, Loenning-Baucke V, Eberspächer B, Swidsinski S. Brucellosis in a refugee who migrated from Syria to Germany and lessons learnt, 2016. *Euro Surveill.* 2016; 21(31): pii=30311. DOI: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.31.30311>.
2. Beneš J, et al. *Infekční lékařství*, nakl. Galén 2009, pp 262–264. ISBN 978-80-7262-644-1.
3. Göpfertová D, Pazdiora P, et al. 100 infekcí (epidemiologie pro praxi), nakl. Triton, 2015, pp 27-29, ISBN 978-80-7387-846-7.
4. <http://www.promedmail.org>. 17. 8. 2016.
5. Heymann D L, *Control of communicable diseases manual*, 20th Edition, United Book Press, Inc.,2015; pp 78-81 ISBN 978-0-87553-018-5.
6. <https://en.wikipedia.org/wiki/Brucellosis>

*MUDr. Zdenka Mandáková
Oddělení epidemiologie infekčních nemocí
SZÚ - CEM*