

Brucellose – en sjelden zoonose

Sammendrag

Bakgrunn. Brucellose er en svært sjelden infeksjonssykdom i vårt land.

Materiale og metode. Vi beskriver et tilfelle av brucellose i Norge og gir en oversikt over epidemiologi, symptomer, kliniske funn, diagnostikk og behandling av tilstanden.

Resultater og fortolkning. Sykdomsbildet ved brucellose er ofte preget av uspesifikke symptomer, som svingende feber, redusert allmenntilstand og myalgier. I sjeldne tilfeller ses komplikasjoner som osteomyelitt, endokarditt og infeksjon i sentralnervesystemet. Diagnosen stilles ved påvisning av brucellabakterien i blodkultur eller vevsaspirat og ved serologiske undersøkelser. *Brucella* kan være vanskelig å isolere, men de serologiske metodene har høy spesifisitet og sensitivitet. Antibiotikabehandling ved brucellose må være langvarig, og det bør gis kombinasjonsbehandling med to medikamenter. Ved alvorlige komplikasjoner kan kirurgisk behandling være aktuelt. Prognosen er god.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

> Se også side 2694

Bård Reiakvam Kittang

baki@haraldsplass.no

Julia Chelsom

Medisinsk klinikk
Haraldsplass Diagonale Sykehus
5009 Bergen

Pål A. Jenum

Seksjon for seroepidemiologi
Divisjon for smittevern
Nasjonalt folkehelseinstitutt

Wenche Sletbakk Vie

Øystein Wendelbo
Avdeling for mikrobiologi og immunologi
Gades Institutt
Haukeland Universitetssykehus

Brucellose er en zoonose som skyldes bakterien *Brucella*. Særlig tre arter er assosiert med sykdom hos menneske: *B. melitensis*, *B. suis* og *B. abortus*. I Norge opptrer brucellose meget sjelden og sporadisk. I perioden 1975–2001 ble det kun registrert seks tilfeller (1–3). Alle tilfellene var importerte, og med unntak av en norsk FN-soldat, smittet i Libanon, var pasientene innvandrere fra Tyrkia eller Irak.

Tilfeller av brucellose hos mennesker skyldes som regel direkte eller indirekte kontakt med dyr, særlig kveg, geit, sau eller svin, eller melkeprodukter (4). Sykdommen forekommer over hele verden, men hyppigst i Midtøsten, det indiske subkontinent og i enkelte deler av Mellom- og Sør-Amerika (5).

Vi presenterer her en pasient med brucellose og gir en kort oversikt over tilstandens epidemiologi, symptomer, kliniske funn, diagnostikk og behandling basert på litteratur identifisert i Medline.

Pasienten. En 38 år gammel kvinne, opprinnelig fra irakisk Kurdistan, kom til Norge i februar år 2000, ca. fire måneder før den aktuelle sykehusinnleggelsen. Hun var gift, hadde fem barn og var tidligere frisk, bortsett fra medikamentelt behandlet jernmangelanemi i forbindelse med et svangerskap i 1998. Hun brukte ingen faste medikamenter.

Omtrent en måned før innleggelsen fikk hun subakutt innsettende hodepine, smerter i nakke- og halsregionen og generell verk i muskulaturen. Hun hadde også hatt lette svelgesmerter. De siste fire dager før innleggelsen fikk hun feberfølelse med forbigående frysninger og redusert allmenntilstand. Ved innkomsten hadde hun øretemperatur 38,5 °C, blodtrykk 133/85 mm Hg og puls

98. Det var rubor på bakre svelgvegg, ingen pusspropper i tonsiller og en øm, forstørret lymfekjertel under venstre kjevevinkel. Hun var ikke nakkestiv.

Blodprøver tatt første og femte dag etter innkomst viste leveraffeksjon, pancytopeni og hemolyse: LPK 1,7–1,9 · 10⁹/l, Hb 10,7–9,6 g/100 ml, trombocytter 161–87 · 10⁹/l, retikulocytter 0,9 · 10⁹/l, haptoglobin 0,08 g/l, bilirubin 18–38 µmol/l, ALP 420–854 U/l, GT 57–200 U/l, ALAT 111–333 U/l, ASAT 191–551 U/l, LD 836–1785 U/l. CRP steg fra 25 til 48 mg/l og SR fra 38 til 43 mm/t. Verdier for thyroideastimulerende hormon (TSH) og fritt thyroksin (fritt T4) var henholdsvis 0,07 mIE/l og 17,3 pmol/l.

Det ble påvist IgG-antistoffer mot parvovirus, cytomegalovirus og Epstein Barr-virus, men ikke IgM-antistoffer, forenlig med tidligere gjennomgått infeksjon. Dyrking av urin viste ingen vekst av mikrober. Malariaplasmadier ble ikke påvist i tykk- eller tynnråpepreparat. Røntgen thorax og ekkokardiografisk undersøkelse av hjertet viste normale forhold. Ultralydundersøkelse av abdomen viste moderat forstørret milt.

Andre dag etter innkomsten fikk pasienten gjentatte febertopper med temperatur opp mot 40 °C. Nye blodutstryk viste heller ikke da tegn til malariaplasmadier. Det ble anlagt flere blodkulturer. Tredje dag etter innleggelsen kom det tegn til bakterievekst i to av disse. Grampreparat ble undersøkt, men mikrober ble ikke påvist. Subkulturer på blodagar viste ingen vekst av bakterier. Standard sepsisbehandling med penicillin og netilmicin intravenøst i to døgn hadde ingen sikker effekt. Blodkulturflaskene ble oversendt Avdeling for mikrobiologi og immunologi. Grampreparat av kulturene viste heller ikke her bakterier, men etter to døgn inkubering i CO₂-atmosfære kom sparsom vekst ved utsæd på blod- og «sjokolade»-

! Hovedbudskap

- Uspesifikke symptomer og feber av ukjent årsak hos pasienter fra endemiske områder bør vekke mistanke om brucellose
- Diagnosen stilles ved dyrking og påvisning av brucellaantistoffer
- Prognosen er god ved langvarig og målrettet behandling

Tabell 1 Serologisk respons i parserum målt med ulike tester for påvisning av antistoff mot *Brucella*. For enzymimmuntestene (EIA) er resultatene angitt i prosent av laveste positive måleverdi. Det vil si at verdier < 100 % er negative

	IBL enzymimmun-test ¹		Serion enzymimmun-test ²		Y-9 enzymimmun-test ³		Komplementbindingsreaksjon ⁴	Agglutinasjon
	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM		
1. prøve dag 8	296 %	457 %	212 %	345 %	380 %	1 560 %	Titer 16	Titer 640
2. prøve dag 18	800 %	727 %	263 %	376 %	1000 %	2 567 %	Titer 16	Titer 640

¹ *Brucella* IgG/IgM ELISA, IBL GmbH, Hamburg, Tyskland
² Serion ELISA classic *Brucella*, Serion Immundiagnostica GmbH, Würzburg, Tyskland
³ *Yersinia enterocolitica* serogruppe O:9 IgG/IgM EIA, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Oslo

Tabell 2 Biokjemiske reaksjoner for aktuelt brucellaisolat sammenliknet med reaksjoner for ulike tpestammer av *Brucella*-spesies

	Isolat fra aktuell pasient	Typestamme <i>Brucella</i> abortus	Typestamme <i>Brucella</i> melitensis	Typestamme <i>Brucella</i> suis
H ₂ S-produksjon (papir)	-	-	-	+
H ₂ S-produksjon (Hajna-rør)	-	-	-	-
Ureahydrolyse (urea-indol-rør)	+	-	+	+++
Ureahydrolyse (Christensens medium)	+	-	+	+++
Ureahydrolyse (Rosco tabletter)	+	-	+	+++

agar. Etter ytterligere et døgn inkubering var det vekst av hvite, kremaktige, ikke-hemolytiske kolonier. Grampreparat fra disse viste små, kokkoide, svakt fargede gramnegative stavbakterier. På grunnlag av det mikroskopiske funn, vekstegenskaper, kolonimorfologi og en rekke biokjemiske reaksjoner ble det konkludert med at bakteriene tilhørte *Brucella*-spesies, mest sannsynlig *Brucella melitensis*. Stammen ble sendt til Nasjonalt folkehelseinstitutt for å få diagnosen bekreftet. Resistensbestemmelse viste at stammen var følsom for ulike betalaktamantibiotika, aminoglykosid og tetrasyklin. Minste hemmende konsentrasjon (MIC) av tetrasyklin var 0,032 mg/l.

Mistanken om brucellose ble ytterligere bekreftet ved måling av brucellaantistoff dag 8 og dag 18 etter innleggelsen (tab 1). Resultatene viste meget høye og økende IgM- og IgG-verdier. Ved sekvensering av 16Sr DNA fra isolert bakteriekultur ble det påvist 100 % homologi med *Brucella*. Metoden tillot ikke å skille sikkert mellom *B melitensis*, *B abortus* og *B canis*. Biokjemiske analyser indikerte imidlertid at den isolerte stammen kunne være *B melitensis* (tab 2).

På grunn av sannsynlig oppvekst av *Brucella* ble det startet en seksukers behandlingskur med doksyklyn og rifampicin. Pasienten viste tegn til bedring i løpet av få dager, og etter avsluttet behandling var hun symptomfri. Ved siste kontroll 14 uker etter behandlingsstart følte hun seg frisk, og blodprøvene var normale.

Diskusjon

Vi har beskrevet en pasient fra Midtøsten med uspesifikke symptomer og feber, der

diagnosen brucellose ble stilt ved dyrking og påvisning av brucellaantistoffer.

Etiologi og patogenese

Brucellae er små, kokkoide, gramnegative stavbakterier. Det er beskrevet seks ulike arter, men DNA-analyser tyder på at det dreier seg om én art med flere biovarianter (5). Det viktigste antigenet i celleveggen er lipopolysakkaridendotoksin (6).

Kveg, geit og sau utgjør de viktigste smittereservoarene for *Brucella*. Det er også påvist brucellaantistoffer hos sjøpattedyr (7). Upasteuriserte melkeprodukter antas å være den vanligste smitekilden (5). Brudd i den normale hudbarrieren kan være inngangsport for bakteriene hos mennesker som er i direkte kontakt med infiserte dyr. Smitte fra dyr kan dessuten skje ved inhalasjon. Smitte fra menneske til menneske antas derimot å være meget sjeldent (5). Inkubasjonstiden fra smitte til symptomdebut er variabel og usikker. Det er beskrevet inkubasjonstid på opptil seks måneder (8), men i de fleste tilfeller fremtrer sannsynligvis symptomer mellom to og åtte uker etter smitte.

Hos vår pasient fant vi ingen andre sannsynlige smitekilder enn upasteuriserte melkeprodukter. Anamnesen var usikker på grunn av språkproblemer, derfor var det vanskelig å anslå nøyaktig inkubasjonstid.

Epidemiologi

Brucellose forekommer med varierende hyppighet i alle verdensdeler, men sykdommen er meget sjeldent forekommende i Norge (1–3) og i andre deler av den vestlige verden. I USA har den årlige insidensen de siste tiår vært under 0,5 tilfeller per 100 000 inn-

byggere (5). Sykdommen er hyppig på den arabiske halvøy og i Tyrkia. I Saudi-Arabia har man rapportert en seroprevalens på opptil 15 % (9). Brucellose ses også hyppig i Midtøsten (10, 11), i deler av Mexico og ellers i Mellom- og Sør-Amerika.

Vår pasient var fra irakisk Kurdistan og forlot sitt hjemland omtrent tre måneder før antatt symptomdebut. Vi fikk ingen opplysninger om at hun hadde besøkt andre land før hun kom til Norge. Vi har ikke dokumentasjon på forekomsten av brucellose i Irak, men sykdommen opptrer hyppig i nabolandene Iran (12), Saudi-Arabia, Jordan (10) og Libanon (11). Det er rimelig å anta at hun ble blitt smittet i sitt hjemland før avreise til Norge.

Symptomer og funn

Det kliniske bildet ved brucellose er ofte preget av vage og diffuse symptomer. Sykdommen er i sitt vesen en septisk tilstand, og det kan oppstå symptomer fra ethvert organsystem. Omtrent halvparten av pasientene får et akutt sykdomsbilde med betydelig sykdomsfølelse, mens de øvrige har et mer snikende sykdomsforløp. Opptil 45 % av pasientene har feber som hovedsymptom, oftest lavgradig og svingende (13). Smerter i proksimal ekstremitetsmuskulatur og nakke forekommer hyppig (14). Også hodepine og anoreksi er vanlig, og mange pasienter har et influensaliknende sykdomsbilde.

Organspesifikke symptomer og komplikasjoner forekommer også. Osteoartikulære manifestasjoner er beskrevet i opptil 20–60 % av tilfellene (5). Affeksjon av vektbærende skjelett og ledd dominerer, som spondylitt (15) og sakroileitt (16). Ved affeksjon av perifere ledd er hofte-, kne og ankelledd hyppigst angrepet. Osteomyelitt er sjeldnere enn artritt (16). Tendosynovitt, bursitt og artralgi forekommer også hyppig. Symptomer fra luftveiene ses hos opptil 25 % av pasientene. Vanligst er nedre luftveisinfeksjon med normalt røntgen thorax, men bronkopneumoni, lungeabscess, hilær lymfadenopati og pleuraeffusjon er beskrevet (5). Endokarditt er en sjelden, men fryktet komplikasjon som ses i opptil 2 % av tilfellene, og er den hyppigste årsak til brucelloserelaterte dødsfall (5). Aortaklaffene angripes hyppigst, og en kombinasjon av antibiotikabehandling og kirurgisk inngrep er som regel nødvendig (17). Opptil 5 % av pasientene får nevrologiske komplikasjoner. Hyppigst ses akutt og kronisk meningitt, meningoencefalitt og meningoradikulitt (18).

Hematologiske manifestasjoner inkluderer pancytopeni, anemi, trombocytopeni og leukopeni. Pancytopeni ses sjeldnere enn isolerte fall i hemoglobin-, leukocyt- eller trombocytverdier (19, 20). Hemolytisk anemi er beskrevet (21), og splenomegali kan forekomme (20).

Brucellose kan også gi uspesifikke kutane reaksjoner, som for eksempel diffust utbredt

makulopapuløst eksantem (22). Erytema nodosum, petekker, purpura og kutane vaskulitter er også beskrevet (5).

Opptil 70 % av pasientene har uspesifikke gastrointestinale symptomer, som kvalme, næringsvegring, diffuse magesmerter og diaré (5). Hepatitt opptrer, med varierende grad av utslag i markører for inflammasjon og nekrose i leverparenkymet (23).

Affeksjon av skjoldkjertelen er beskrevet. Klinisk ytrer det seg som en subakutt tyreoiditt, med feber og smertefull hevelse på halsen. Ved finnålsaspirat fra kjertelen har det i sjeldne tilfeller lyktes å isolere brucellabakterien (24).

Vår pasient hadde uspesifikke symptomer – feber, forbigående frysninger, muskelsmerter og hodepine. Kliniske tegn og supplerende undersøkelser gav ikke mistanke om osteoartikulær affeksjon, lungeinfeksjon, endokarditt eller nevrologiske komplikasjoner. Ved innkomst ble det påvist pancytopeni, som ble reversert etter behandling. Den forbigående LD- og bilirubinstigningen, samt lav verdi for haptoglobin, skyldtes sannsynligvis hemolyse forårsaket av brucellainfeksjonen. Det var også moderat og forbigående stigning av ASAT, ALAT, GT og ALP. Det er rimelig å anta at hun hadde en lett brucellahepatitt eller uspesifikk transaminasestigning som ledd i den systemiske infeksjonen.

Ved diagnosetidspunktet hadde hun subklinisk hypertyreose med supprimert TSH og fritt T4 i normalområdet. Videre undersøkelser viste høye titre av tyroglobulinantistoffer (640) og mikrosomale thyreoideaantistoffer (6 400), forenlig med autoimmun tyreoiditt. Thyreoideareseptorantistoff var i normalområdet, og ved kontroll var TSH i normalområdet. Pasienten var klinisk eutyreot. Det er usikkert om brucellainfeksjonen utløste eller forårsaket pasientens tyreoiditt.

Diagnose

Ved klinisk mistanke om brucellose bekreftes diagnosen ved isolering av mikroben fra blodkulturer eller vevsaspirat eller ved påvisning av spesifikke antistoffer. Påvisning og identifikasjon av *Brucella*-spesies kan være vanskelig. Bakteriene vokser i vanlige blodkulturflasker og på blodagar, men de vokser langsomt, og flere døgn inkubering er ofte nødvendig (25). Den diagnostiske sensitiviteten og hvor lenge blodkulturflaskene bør inkuberes, avhenger av hvilke blodkultursystemer som anvendes (26). For de systemer som brukes i Norge, anbefales opptil 14 dagers inkubering. Påvisning av bakteriene ved mikroskopi kan også være problematisk. Ved gramfarging blir bakteriene bare i liten grad kontrastfarget med safranin, og kan derfor være vanskelig å påvise i grampreparat fra blant annet blodkultur.

Konfirmerende DNA-sekvensering er aktuelt i de tilfellene det lykkes å isolere mikroben. Vanligvis sekvenseres genet for 16S RNA (16S rDNA). Sekvensen gir svar på

genusnivå, men forskjellene i basesekvensene på spesiesnivå er så små at metoden ikke kan skille mellom for eksempel *B. melitensis*, *B. abortus* og *B. suis*. Ulike fenotypiske markører kan i noen grad skille disse, men også for slike biokjemiske egenskaper kan det være overlappende reaktivitet mellom de ulike spesies som vanskeliggjør endelig typing (27).

Infeksjon med *Brucella* gir normalt en kraftig immunrespons. Antistoffene kryssreagerer på spesiesnivå, unntatt for *B. canis*, som imidlertid sjelden er årsak til sykdom hos menneske. Påvisning av spesifikke IgG-antistoffer bekrefter aktuell eller tidligere gjennomgått brucellose. Spesifikke IgM-antistoffer ses ved primærinfeksjon og kan bestå i lang tid etter infeksjonen. Aktuell infeksjon bekreftes vanligvis ved påvisning av serokonversjon eller verdistingning i serumpar og ved IgM-påvisning. Ulike tester for antistoffpåvisning er tilgjengelige (tab 1). Vanligst benyttes en enzymimmuntest. *Brucella* har antigener i celleveggen som er identiske med antigener som finnes i *Yersinia enterocolitica* gruppe O:9 (Y-9). Man kan derfor ikke serologisk skille mellom brucellose og Y-9-infeksjon. Disse sykdommene er imidlertid klinisk forskjellige, og Y-9-infeksjon er også en meget sjelden sykdom i Norge.

Hos vår pasient ble diagnosen bekreftet både ved dyrking og ved serologiske analyser. Det ble også gjort bekreftende DNA-sekvensering.

Behandling

Brucellae er intracellulære bakterier med lav reproduksjonsrate, og tilbakefall er et kjent fenomen. Antibiotikabehandling ved brucellose må derfor være langvarig, og det bør gis kombinasjon av to medikamenter. Doksisyklin 200 mg/døgn peroralt og rifampicin 600–900 mg/døgn peroralt i 45 døgn gir god effekt og få residiver (5, 28). Det samme gjelder kombinasjonen av doksisyklin 200 mg/døgn peroralt i 45 døgn og et aminoglykosid (streptomycin 1,0 g/døgn i 2–3 uker eller gentamicin 240 mg/døgn i sju døgn) (28, 29). For barn under åtte år og gravide må tetrasykliner unngås. I førstnevnte gruppe anbefales kombinasjonsbehandling av rifampicin med enten trimetoprim-sulfametoksazol eller gentamicin (28). Hos gravide er rifampicin 900 mg/døgn i seks uker anbefalt (30). Der er også vist god effekt av kombinasjonen rifampicin 600 mg/døgn og ciprofloksacin 1 g/døgn i 30 dager (30). Kirurgisk behandling er aktuelt ved endokarditt, hjerne- og miltabscesser og epidurale abscesser eller ved behandlingsresistent infeksjon med abscessdannning i andre organer (28). Ved alvorlige komplikasjoner, som endokarditt og meningitt, kan kombinasjonsbehandling med antibiotika i mange måneder bli nødvendig. Her kan ulike regimer være aktuelle, men doksisyklin bør inngå i kombinasjon med ett eller flere andre antibiotika, f.eks rifampicin eller trimetoprim-sulfametoksazol (5).

Pasienter med brucellose uten alvorlige komplikasjoner har som regel god effekt av behandling, og det er få tilbakefall. Ved kortere antibiotikakurer og monoterapi med fluorokinoloner er det vist hyppige residiver (5). Reinfeksjon kan også forekomme flere år etter tidligere behandlet brucellose (31).

Vår pasient var frisk og blodprøvene var normale etter seks ukers peroral behandling med doksisyklin 100 mg × 2/døgn og rifampicin 600 mg × 1/døgn.

Konklusjon

Med økende reisevirksomhet og økt antall innvandrere er brucellainfeksjon stadig mer aktuelt i Norge. Uspesifikke symptomer og feber av ukjent årsak hos pasienter fra endemiske områder bør vekke mistanke om brucellose og føre til målrettet diagnostikk med dyrking på spesielle medier, forlenget inkubasjon og undersøkelse av brucellaantistoffer. Prognosen er god ved langvarig og adekvat antibiotikabehandling.

Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

1. Surveillance of communicable diseases in Norway 1999. Oslo: Nasjonalt folkehelseinstitutt, 2000: 29.
2. MSIS-rapport 2001; 29: 14.
3. MSIS-rapport 2002; 30: 22.
4. Young EJ, Suvannoparrat U. Brucellosis outbreak attributed to ingestion of unpasteurized goat cheese. *Arch Intern Med* 1975; 135: 240–3.
5. Young EJ. *Brucella* species. I: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, red. Principles and practice of infectious diseases. 4. utg. New York: Churchill Livingstone, 1995: 2053–60.
6. Corbel MJ. Brucellosis: an overview. *Emerg Infect Dis* 1997; 3: 213–21.
7. Tryland M, Derocher AE, Wiig Y, Godfroid J. *Brucella* sp. antibodies in polar bears from Svalbard and the Barents Sea. *J Wildl Dis* 2001; 37: 523–31.
8. Fiori PL, Mastrandrea S, Rappelli P, Cappuccinelli P. Brucella abortus infection acquired in microbiology laboratories. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 2005–6.
9. Memish Z. Brucellosis control in Saudi Arabia: prospects and challenges. *J Chemoter* 2001; 13 (suppl 1): 11–7.
10. Abu Shaqra QM. Epidemiological aspects of brucellosis in Jordan. *Eur J Epidemiol* 2000; 16: 581–4.
11. Thome A, Hammoud A, el Rassi B, Germanos-Haddad M, Ghayad E. Human brucellosis. Retrospective studies of 63 cases in Lebanon. *Presse Med* 2001; 30: 1339–43.
13. Memish Z, Mah MW, Al Mahmoud S, Al Shalaan M, Khan MY. Brucella bacteremia: clinical and laboratory observations in 160 patients. *J Infect* 2000 40: 59–63.
16. Rajapakse CN. Bacterial infections: osteoarticular brucellosis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1995; 9: 161–77.
17. Kula S, Erer D, Buyukates M, Tunaoglu FS, Olgunturk R, Ozdogan EM. Brucella endocarditis: case report and review of literature. *J Heart Valve Dis* 2001; 10: 486–8.
19. Akdeniz H, Irmak H, Seckinli T, Buzgan T, Demiroz AP. Hematological manifestations in brucellosis cases in Turkey. *Acta Med Okayama* 1998; 52: 63–5.
26. Ruiz J, Lorente I, Perez J, Simarro E, Martinez-Campos L. Diagnosis of brucellosis by using blood cultures. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2417–8.
27. Shapiro DS, Wong JD. *Brucella*. I: Murray PR, red. Manual of clinical microbiology. 7. utg. Washington D.C.: ASM press 1999: 625–31.
28. Solera J. Treatment of human brucellosis. *J Med Liban* 2000; 48: 255–63.