

## Brucellosi

Sinonimi: Febbre maltese, febbre melitense, febbre ondulante

E' una antropozoonosi a decorso acuto, subacuto o cronico causata da batteri del genere *Brucella*.

Caratterizzata nella forma tipica da:

- Esordio insidioso
- Febbre
- Artromialgie
- Sudorazioni
- Cefalea
- Anoressia
- Condizioni generali non compromesse

## Eziologia (1)

Specie presenti in natura :

- *B. melitensis*
- *B. abortus*
- *B. suis*
- *B. ovis*
- *B. canis*

(Le Brucelle prendono il nome da David Bruce che per primo isolò a Malta un ceppo responsabile di Brucellosi)

## Eziologia (2)

- Piccoli microrganismi
- Forma coccoide o bacillare ( 0,3 - 0,4 x 0,8 - 1,2µm )
- Gram negativi - asporigeni - immobili
- Parassiti endocellulari obbligati degli animali e dell'uomo ( *S.R.E.* = *Sistema reticolo endoteliale* )
- Non producono esotossine
- Presenti endotossine nella parete cellulare, liberate durante l'infezione



Ruolo patogenetico non noto

## Specie patogene per l'uomo: serbatoio animale

- *Brucella melitensis*: capra – pecora - bovini (Bacino del Mediterraneo)
- *Brucella abortus bovis*: bovini (Africa centro-meridionale, Nord Europa, Asia, Sud America)
- *Brucella abortus suis*: maiale (Nord America, Europa Centrale)
- *Brucella canis*: cane (raramente)

### Vie di eliminazione negli animali

- Latte
  - mastite
  - mammella sana
- Urine
- Feci
- Scoli vaginali dopo l'aborto
- Liquido seminale nel toro

### Modalità di contagio tra gli animali

- Via orale → contaminazione streme, foraggi, acqua, pascoli, ambiente delle stalle
- Mucose → accoppiamenti tra toro infetto e femmine sane
- Via cutanea → operazione mungitura: dalla mano del mungitore, che si infetta con le mammelle malate, alla cute delle mammelle sane

### Brucellosi negli animali

A) Femmine gravide : epitelio coriale infarcito di brucelle

Infezione ← Flogosi tessuti- edema circolo  
liquido amniotico placentare alterato

Aborto-morte feto

Materiale abortivo fetale,  
placenta , secrezioni vaginali

Fortemente  
contaminati!

B) Nei maschi: testicoli-epididimi-vescicole seminali

infezione seme

### Vie di eliminazione delle brucelle dagli animali e modalità di contagio per l'uomo (1)

- 1) Mammelle
  - sane
  - infette
- orale = per ingestione di latte e derivati: formaggi freschi, colostro, caciotte, latticini, panna, burro, gelati
  - cutanea = mungitura per contatto con latte infetto
- 2) Urine - orale (o alimentare) per ingestione di: verdure e ortaggi inquinati, acque contaminate dalle brucelle molto resistenti nell'ambiente esterno
- Feci - inalatoria-congiuntivale

### Vie di eliminazione delle brucelle dagli animali e modalità di contagio per l'uomo (2)

#### 3) Vagina:

- secrezioni vaginali - cutanea (manovre ostetriche)
- prodotti dell'aborto

#### 4) Utero:

- aborto - cutanea (manovre ostetriche)
- placentate infette

Trasmissione interumana eccezionale  
L'uomo elimina la Brucella con: urine, feci  
Non con il latte !

### Rischio professionale (1)

- Contadini-pastori-caprai:  
soprattutto se l'allevamento è condotto in maniera primitiva il contatto tra animali ed allevatori è molto stretto: vivono insieme, li aiutano mentre partoriscono, mangiano e spesso dormono con loro.
- Veterinari:  
il rischio di contrarre la malattia è connesso con la pratica ostetrica, specialmente con la rimozione di prodotti uterini ritenuti, che hanno molte probabilità di essere infetti
- Personale di laboratorio:  
(soprattutto da *B. melitensis* e *suis* che sono più invasive)
  - attraverso le pipette
  - attraverso le colture che contaminano le mani o le congiuntive

### Rischio professionale (2)

#### Lavoratori dei macelli e delle fabbriche di carne in scatola:

- sezionano carcasse
  - rimuovono gli organi interni
- Possono infiltrarsi col sangue di animali infetti

- L'infezione può avvenire per penetrazione dei germi attraverso soluzioni di continuo della cute e per graffi
- Spruzzi di sangue possono infettare per via congiuntivale
- Se il numero delle brucelle è elevato nell'atmosfera si può avere una vera e propria nebulizzazione per cui possono infettarsi anche gli addetti agli uffici ed il personale che lavora lontano dal reparto in cui gli animali vengono macellati (via inalatoria)

### Patogenesi

#### Porta di ingresso delle Brucelle:

- tubo digerente
- cute
- congiuntiva
- vie respiratorie

↓  
Linfatici e moltiplicazione nei linfonodi regionali

Disseminazione ematica → batteriemia

↓  
Localizzazione delle brucelle in tutti gli organi e tessuti ricchi in cellule del S.R.E.: fegato, milza, linfonodi, midollo osseo, reni etc.

### Anatomia patologica

- Reticolo Endotelite Sistemica:
  - semplice
  - granulomatosa

Nei macrofagi la Brucella può persistere per mesi ed anni

↓  
Dove?

Soprattutto negli organi emolinfopoietici:

- » Milza
- » Linfoghiandole
- » Fegato
- » Midollo osseo

### Risposta immunitaria dell'ospite

- 1) Risposta immunitaria umorale:
  - a) ↑ iniziale delle Ig M
  - b) ↑ successivo delle Ig G dopo 7 – 14 gg.

Gli anticorpi sembrano avere un ruolo in qualche modo protettivo nei confronti della reinfezione. L'evoluzione della malattia è scarsamente influenzata dalla immunità umorale!

- 2) L'immunità cellulo – mediata è più importante ai fini della guarigione perché è implicata nella uccisione dei batteri!

### Clinica

- Forma acuta e subacuta benigna senza localizzazioni

#### 1) Febbre:

- ondulante
- continua remittente
- remittente intermittente
- febbricola
- irregolare

#### 2) Sudorazioni profuse

#### 3) Artralgie precoci – mialgie nevralgie

#### 4) Epato-splenomegalia

- #### 5) Leucopenia con linfocitosi
- { Milza 50% dei casi  
Fegato 25% dei casi

#### 6) ↑ VES

### Brucellosi con localizzazioni viscerali (1)

#### 1) Sistema nervoso:

- meningite a liquor limpido
  - ↑ proteine
  - ↑ cellule (50 – 500 linfociti/ml)
  - < glicorrachia
- encefalite
- mielite – radicolite
- nevrite sciatica

#### 2) Apparato digerente:

- epatite brucellare itterigena
- turbe gastroenteriche

#### 3) Apparato cardiovascolare:

- endocardite su: a) endocardio sano; b) endocardio lesso (aorta mitrale) subacuta ulcero vegetante → embolie

### Brucellosi con localizzazioni viscerali (2)

- 4) Apparato respiratorio:
  - bronchite
  - polmonite
  - pleurite
- 5) Sistema emolinfopoietico:
  - splenite
  - adenopatie
- 6) Cute:
  - eruzione eritemato-papulosa pruriginosa ( mani-avambracci)
- 7) Apparato locomotore:
  - artro-mialgie (tossico-allergica)
  - osteo-artriti 

{	sacro ileite coxite spondilite
---	--------------------------------------
- 8) Apparato urogenitale: - orchite

### Complicanze

- Più frequenti:
  - osteiti
  - artriti (spondilite)
  - artrite suppurativa (singola)
  - endocardite infettiva subacuta
  - encefalite
  - meningite
- Meno frequenti:
  - polmonite con pleurite
  - epatite
  - colecistite

L'aborto nella donna non è più frequente che in altre malattie batteriche che colpiscono la donna gravida

### Brucellosi cronica

- Sintomatologia per mesi o anni:
    - attenuata con piccoli rialzi termici giornalieri
    - episodi febbrili di una certa entità, di breve durata, ricorrenti di tanto in tanto
    - assenza di febbre ma con: astenia, deperimento, disturbi nervosi etc.
- Tre forme cliniche
- 1) Forma febbricolare = scarsi o assenti i sintomi generali
  - 2) Forma neuroastenica = astenia fisica e psichica, irrequietezza, piccoli rialzi termici
  - 3) Forma reumatica = artralgie uno o più distretti articolari, con o senza piccoli rialzi febbrili, non segni di flogosi articolare, xgrafia ok o con artropatia cronica

### Diagnosi differenziale (1)

- A) Nelle forme a decorso tipico
  - Influenza 

{	sintomi respiratori astenia - tosse starnuti
---	--
  - Tifo 

{	ingestione frutti di mare cefalea compromissione stato generale astenia sensorio obnubilato Vidal +
---	--
  - Malaria 

{	anamnesi: viaggi in zone tropicali accesso febbrile! anemia striscio sottile - goccia spessa!
---	--
  - Leishmaniosi 

{	febbre bifasica ad orecchie a gatto milza piastrinopenia! ↑ γ globuline
---	--
  - Sepsi - altre affezioni febbrili

### Diagnosi differenziale (2)

- Tubercolosi
  - Linfogramuloma maligno
- { Tine test  
xgrafia torace  
biopsie  
isolamento colturale  
criteri ex adiuvantibus

### Esami di laboratorio (1)

- A) Colturali: per isolamento Brucelle
- 1) emocoltura: massimi rialzi di febbre
  - 2) sternomiolocultura: in ogni momento della malattia anche in fase febbricolare. % di positività più elevata dell'emocoltura
  - 3) splenocoltura (rischiosa!!!)
  - 4) espettorato nelle: broncopolmoniti
  - 5) liquido spermatico: nelle orchiti
  - 6) liquido cefalorachidiano: nelle meningoencefaliti
  - 7) raccolte ascessuali: etc. etc.

### Esami di laboratorio (2)

#### B) Sierologici:

- 1) sieroaagglutinazione di Wright (1897):  
evidenza anticorpi contro le Brucelle. Il potere agglutinante del siero verso le Brucelle compare entro la 2ª settimana dall'inizio della malattia Ig M prima; Ig G dopo!
- Titoli significativi  $\geq 1: 160$
  - Comparsa del potere sieroaagglutinante può essere tardiva, può subire oscillazioni fino alla temporanea scomparsa nel corso della malattia
  - In caso di negatività occorre ripetere la prova più volte
  - Le diluizioni del siero vanno spinte fino ai titoli elevati (almeno 1: 1000) per la presenza di zone mute (pro - zona) a diluizioni inferiori

### Sieroaagglutinazione di Wright

- + nel 90 – 95% dei casi nelle forme acute – subacute
- La positività  $\uparrow$  se si ricercano gli anticorpi incompleti
- Nella fase acuta= Ig M, poi Ig G
- Nelle recidive: Ig G e Ig A specifiche non le Ig M
- Inizio positività: 2ª settimana di malattia
- Durata positività: molti mesi dopo la guarigione
- Negatività in fase acuta a basse diluizioni del siero: da anticorpi incompleti bloccanti (Ig A – Ig M = prozona)  
↓  
- Effettuare il test di Coombs
- Ripetere l'agglutinazione a diluizioni elevate: 1: 1.000; 1:10.000

### Fenomeno della prozona (1)

L'agglutinazione talora è positiva a diluizioni alte del siero (es. 1: 500, 1: 1000); è negativa a diluizioni basse (1:100, 1: 200) nonostante che il contenuto in anticorpi sia maggiore nelle diluizioni basse che in quelle alte.

La zona di accesso di anticorpi in cui non si osserva agglutinazione sebbene le particelle (brucelle) siano rivestite da anticorpi, è detta : prozona o prezona

- 1) E' probabilmente dovuto ad un eccessivo rivestimento dei determinanti antigenici di ogni singola particella da parte di molecole di anticorpo; questo rivestimento coprendo tutti o la maggior parte dei determinanti impedisce il legame a ponte con altre particelle
- 2) Oppure gli inibitori della agglutinazione possono essere anticorpi incompleti provvisti di una sola valenza e che possono fissarsi ad un solo batterio da non formare ponti tra due elementi cellulari fatto indispensabile perché si avveri la agglutinazione

### Terapia antibiotica

{ Doxiciclina (200 mg/die) + Rifampicina (600 - 900 mg/die) } Per os per 6 settimane

{ Doxiciclina idem } 6 settimane

{ Streptomicina 1g/die i.m. } 3 settimane

- Bambini < 8 anni TMP/SMZ x 3 sett. + gentamicina primi 5 gg

- TMP/SMZ da solo o con rifampicina o con gentamicina in donne gravide e in chi non tollera le tetraciline

### Antibiotici usati nella Brucellosi

#### Altri antibiotici meno usati:

- Sulfonamidi (come azione sinergica)
- Cloramfenicolo
- Ampicillina
- Aminoglicosidi
- Chinolonici: ciprofloxacina (alternativa possibile)

### Effetti della terapia

- 1) Temperatura decresce per lisi scomparendo dopo 7-8 giorni di cura
- 2) I segni clinici: sudorazione, artralgie, mialgie, cefalea etc. regrediscono rapidamente
- 3) Splenomegalia → regredisce più lentamente (15 - 20 gg.)
- 4) Epatomegalia → più persistente
- 5) Orchite → risponde rapidamente alla terapia
- 6) Encefalite - meningite - endocardite → più problemi (tetra + strepto; doxi + rifamp; rifamp + TMP/SMZ 2-7 mesi)
- 7) leucopenia e VES → si riducono progressivamente

- Le tetraciline non vanno date a bambini di età < a 8 anni e alle donne dopo il IV° mese di gravidanza

- La rifampicina si può associare con: tetraciclina, doxiciclina, TMP/SMZ

### Recidive brucellari

- Ricomparsa sintomi
- Positivizzazione emocolture
- Il titolo anticorpale ↑ o non ↓
- Ignoto il meccanismo
- Non dipendono da comparsa di batteri resistenti agli antibiotici
- Escludere comunque casi con localizzazione nella infezione (es. ascessi paravertebrali) che richiederebbero l'opera del chirurgo

### Brucellosi: sospetto diagnostico

- Febbre: spesso da alcune settimane o mesi
- Sudorazione
- Artralgie
- Buone condizioni generali
- Tipo di professione
- Alimenti ingeriti (formaggi freschi, ricotta etc.)
- Splenomegalia (non imponente -più dura che nel tifo- meno dura che nella malaria)
- Leucopenia - VES ↑
- Resistenza nella febbre ad antibiotici non idonei
- Sintomi da localizzazione d'organo (SNC, cuore, ossa, articolazione etc.)

### Conferma diagnosi

- Siero-agglutinazione di Wright
- Emocolture
- Sternomiocoltura
- Sfebbramento dopo terapia adeguata

### Profilassi

- Bollitura
- Pastorizzazione latte
- Sorveglianza lavoratori a rischio professionale
- Identificazione animali infetti
- Igiene stalle
- Vaccinazione del bestiame