

## بیمار با تب، لرز، درد عضلانی-استخوانی، کاهش وزن، توهم بینایی، اسهال، ضایعات جلدی، تورم بیضه، پلئوسیتوز، لکوپنی و کشت خون مثبت

دکتر نسیم صالح نیا<sup>۱</sup>، دکتر علی اکبر حیدری<sup>۲</sup>

۱ دکتری تخصصی بیماریهای عفونی، مرکز آموزشی پژوهشی و درمانی امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲ دانشیار، دکتری تخصصی بیماریهای عفونی، گروه بیماریهای عفونی، مرکز آموزشی پژوهشی و درمانی امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

نویسنده مسؤول: دکتر علی اکبر حیدری

نشانی: مشهد، میدان امام رضا (ع)، مرکز آموزشی پژوهشی و درمانی امام رضا (ع)، مرکز تحقیقات کنترل عفونت و بهداشت دست -

تلفن: ۰۵۱۳۸۵۱۵۰۰۱

پست الکترونیک: [HeydariAA@mums.ac.ir](mailto:HeydariAA@mums.ac.ir)

### خلاصه

ترانس توراسیک و ترانس ازوفاژیاال انجام شد. چند نمونه کشت خون نیز ارسال شد. بررسی CSF نشان‌دهنده پلئوسیتوز لنفوسیتی (منژیت) بود. در روز پنجم بستری، نتایج تستهای ME2 و wright و کشت خون بیمار برای بروسلا مثبت شد. به دنبال آن، درمان بروسلوز آغاز شد که به بهبود بالینی بیمار منجر گردید.

بیمار مرد جوانی است که به دلیل توهم بینایی و ضایعات جلدی و تورم بیضه که از یک ماه قبل شروع شده به اورژانس بیمارستان امام رضا (ع) مراجعه میکند. آزمایشهای متعددی از جمله ME2 و wright انجام شد که نتیجه تمامی آنها منفی بود. اقدامهای تشخیصی متعددی از جمله تکرار آزمایشهای ME2 و wright و LP، سونوگرافی کامل شکم و لگن و اسکروتوم، اکوکاردیوگرافی

لبنیات محلی مصرف نکرده بوده است.

یافته‌های بالینی عبارت بودند از ضربان قلب ۱۰۰ ضربه در دقیقه، فشار خون ۱۲۰/۸۰ میلی‌متر جیوه و دمای بدن ۳۸/۵ درجه سانتیگراد. در معاینه سر و گردن لنفادنوپاتی و ردور دیده نشد. معاینات دهان و حلق، قلب و ریه نرمال بودند. شکم نرم و فاقد تندرns و دیستانسیون و ارگانومگالی بود. در اندامها ادم، سیانوز و ضایعات پوستی یافت نشد. معاینه سیستم عصبی و اسکروتوم در بیمارستان امام رضا (ع) نرمال بود. در بررسی پوست، ضایعات پاپولر اریتماتو پراکنده در پشت دیده شد.

پس از بستری بیمار در مرکز، ۴ نوبت کشت خون ارسال شد که نتیجه دو نوبت آن بعد از ۴۸ ساعت منفی بود و جواب دو کشت خون دیگر تا زمان ترخیص بیمار آماده نشد. در شمارش کامل خون،

### گزارش مورد

بیمار مرد جوانی است که با شکایت عمده از تب به بیمارستان امام رضا (ع) مراجعه می‌کند. مشکلات بیمار از یک ماه قبل با تب، لرز، درد عضلانی، کاهش وزن، درد استخوانی ژنرالیزه و توهم بینایی (به صورت مشاهده افرادی که به وی دستوراتی می‌دهند) شروع شد. از دو هفته قبل، درد شکم و تورم هر دو بیضه و اسهال به علائم قبلی اضافه شد. در هفته اخیر، ضایعات جلدی بدون خارش در قسمت تنه و پشت بیمار ظاهر شد. ضمناً در تمام مدت شروع علائم، بیمار حالت تهوع و استفراغ داشت. بیمار یک هفته قبل از مراجعه به بیمارستان امام رضا (ع)، در بیمارستانی درسبزار با تشخیص تب به علت نامعلوم بستری شد. وی یک هفته قبل از شروع علائم، به روستایی در اطراف کاشمر سفر کرده، ولی از

شیر می‌میرد. بنابراین خوردن پنیر پس از ۶۰ تا ۹۰ روز بی خط است. جوشاندن و پاستوریزه کردن شیر باکتری را می‌کشد. همچنین باکتری به گرما و اشعه‌های یونیزان و گندزدایی حساس است.

### اپیدمیولوژی

شیوع بروسلوز در نواحی مختلف دنیا متغیر و از ۰/۳ تا ۱۶۰ نفر به ازای هر ۱۰۰ هزار نفر جمعیت گزارش شده است. به طور کلی، بروسلوز در کشورهای درحال توسعه، شایع و در کشورهای توسعه یافته، ریشه‌کن شده است.

مهاجرتین و پاتوژنیک‌ترین انواع بروسلوز انسانی به وسیله گونه‌های *melitensis* و *abortus* و *suis* ایجاد می‌شوند. بیشترین شیوع بیماری در کشورهای مدیترانه، بالکان، خلیج فارس، خاورمیانه و آمریکای مرکزی و جنوبی گزارش شده است.

شایعترین میزبانهای حیوانی در *B. Melitensis* شامل گوسفند، بز، شتر و بوفالو، در *B. abortus* گاومیش کوهاندار آمریکایی و شتر، در *B. Suis* خوک، گوزن شمالی و جوندگان؛ و در *B. Canis* سگ هستند. شیر آلوده گوسفند و بز شایعترین منبع ابتلای انسان به بروسلوز در سراسر دنیا است.

سایر راههای انتقال بیماری به انسان عبارتند از تماس مستقیم با حیوان مبتلا یا ترشحات آنها از طریق خراش و آسیبهای پوست و استنشاق آئروسولهای عفونی و تلقیح باکتری در چشم. به واسطه شیوع بالای بیماری در کشاورزان، دامپزشکان، پزشکان و کارکنان آزمایشگاه، بروسلوز به عنوان یک بیماری شغلی نیز شناخته می‌شود. کارکنان آزمایشگاه به وسیله آئروسول یا تماس مستقیم مبتلا می‌شوند. انتقال انسان به انسان نادر است؛ اما مواردی از انتقال بیماری به جنین و به دنبال تماس جنسی گزارش شده است. از آنجا که انتقال بیماری به دنبال ترانسفوزیون خون و پیوند مغز استخوان محتمل است، در نواحی اندمیک باید در مورد علائم بیماری از اهدا کنندگان سؤال و تستهای تشخیصی نیز گرفته شود.

### پاتوژنز

بروسلا به دنبال ورود به بدن وارد غدد لنفاوی موضعی (به صورت خارج سلولی یا داخل نوتروفیلها و ماکروفاژها) می‌شود. باکتری درون سلولها شروع به تکثیر می‌کند و به سلولهای مجاور یا غدد لنفاوی موضعی یا ارگانهای سیستم رتیکولاندوتلیال مانند کبد و طحال و

همواره شمارش لکوسیت ۵۰۰۰ تا ۶۰۰۰ پلاکت ۳۰۰۰۰۰ و هموگلوبین نرمال بود. الکترولیتها و اوره و کراتینین نرمال، سرعت رسوب گلوبولهای قرمز (ESR) معادل ۱۱ میلیمتر در ساعت، سی. آر. پی معادل ۳۸/۵ میلیگرم در دسیلیتر، آمیلاز ۸۵ واحد در لیتر، اسپاراتات ترانس آمیناز ۱۶۰ واحد در لیتر، آلانین آمینوترانسفراز ۲۰۰ واحد در لیتر، آلکالین فسفاتاز ۱۸۰۰ واحد در لیتر، لاکتات دهیدروژناز ۱۴۰۰ واحد در لیتر و بیلیروبین نرمال بود. کشت و آزمایش کامل ادرار، کشت و آزمایش مدفوع (بدلیل اسهال)، گرافی قفسه صدری، سونوگرافی شکم و اندوسکوپی فوقانی (که به دنبال یک نوبت مدفوع خونی انجام شده بود) همگی نرمال بودند. در ابتدای بستری، آزمایشهای ME2 و *wright* انجام شد که نتایج آن تا ۵ روز بعد آماده نشد. اقداماتی که طی این ۵ روز انجام شد شامل اکوکاردیوگرافی ترانس توراسیک و ترانس ازوفازیتال، سونوگرافی کامل شکم و لگن و اسکروتوم و سیتی اسکن مغز بود که همه نرمال بودند. اسمیر خون محیطی از نظر مالاریا منفی بود. آنالیز مایع نخاع عبارت بود از  $Pr:58$ ،  $WBC:180$ ،  $Glu:38$ . روز پنجم بستری نتایج آزمایشهای مربوط به *Wright* و *2ME* ( $Wright 1/640$ :  $LYM=85\%$ ) آماده شد و بیمار تحت درمان بروسلوز قرار گرفت که منجر به بهبودی بالینی و ترخیص بیمار با حال عمومی خوب شد. در زمان ترخیص، نتیجه دو کشت خونی که در ابتدای بستری بیمار ارسال شده بود نیز آماده شد که نشان دهنده رشد بروسلا در هر دو نمونه کشت خون بود.

### بحث

بروسلوز شایعترین بیماری زنتیک در سراسر دنیا و یکی از شایعترین عفونتهایی است که از طریق آزمایشگاه انتقال می‌یابد و جزء گروه بیوتروریسم است. سالانه بیش از پانصد هزار نفر به این بیماری مبتلا می‌شوند. همچنین یکی از مشکلات عمده بهداشتی در منطقه مدیترانه و مناطقی از آفریقا و آسیا و آمریکای لاتین است (۱). مطالعات ژنومی وجود بروسلا را در حدود ۲۵۰۰ سال پیش در مناطقی از ایران اثبات کرده و درحال حاضر، بروسلا یکی از بیماریهای زنتیک با بار اقتصادی درخور توجه در کشور است (۲). بروسلا یک کوکوباسیل گرم منفی و کوچک غیرمتحرک و داخل سلولی است که گونه‌های آن *Suis*، *Abortus*، *Melitensis* و *Canis* هستند. این باکتریها در بستنی، ۳۰ روز و در خامه ۴ درجه، ۶ هفته و در پنیر تازه، ۱۵ تا ۱۰۰ روز زنده می‌مانند؛ اما در زمان ترش شدن شیر یا تخمیر اسیدلاکتیک، بروسلا می‌میرد

B.abortus است.

بیماری ممکن است به صورت بیماری حاد تبار یا عفونت مزمن ظاهر کند. شروع علائم نیز ممکن است ناگهانی یا بطئی باشند و از چند روز تا چند هفته طول بکشند. شایعترین شکایتهای بیماران عبارتند از آرتراژی و تب و خستگی که در ۷۵ تا ۱۰۰ درصد از بیماران مشاهده می‌شود. شایعترین شکایتهای دیگر شامل تعریق، تعریق شبانه بدبو، کاهش اشتها، میالژی، لرز و درد پشت هستند. تب و هپاتومگالی شایعترین یافته‌های معاینه بالینی هستند که در یک سوم تا یک دوم بیماران مشاهده می‌شوند. زمانی که شروع بیماری کمتر از ۱ ماه طول بکشد، تب شایعتر است. اسپلنومگالی، آرتريت محیطی، ساکروایلئیت، تورم اسکروتوم، سفتی گردن و لنف آدنوپاتی نیز نشانه‌های شایعی هستند. برخی محققان بیماری را به سه دسته حاد (کمتر از ۸ هفته) و تحت حاد (۸ تا ۵۲ هفته) و مزمن (بیشتر از ۵۲ هفته) طبقه‌بندی کرده‌اند.

بروسلوز با شکایت از درگیری ارگانهای مختلف، سیر طولانی بیماری، شکست درمانی و عود بیماری مشخص می‌شود. درگیری محدود به یک ارگان خاص (شکل کانونی بیماری) در بیش از نیمی از مبتلایان مشاهده شده است و نیازمند استراتژیهای درمانی متفاوتی است. با توجه به سیر بطئی بیماری، بروسلوز یکی از علل شایع تب با منشأ ناشناخته و تب و نوتروپنی در مناطق اندمیک است.

عود بروسلوز با برگشت علائم و نشانه‌های بالینی و با یا بدون کشت مثبت مشخص می‌شود. میزان عود براساس رژیم درمانی تجویز شده از ۵ تا ۱۵ درصد متفاوت است که اغلب طی ۶ ماه از قطع دارو اتفاق می‌افتد و معمولاً خفیفتر از بیماری اولیه است. عود بیماری فقط ناشی از ظهور گونه‌های مقاوم به آنتی بیوتیک نیست و به واسطه عدم پایبندی به درمان نیز اتفاق می‌افتد. تجویز آنتی بیوتیک نامناسب و فاکتورهای ویروالانس ارگانیزم و عفونتهای کانونی از سایر علل عود هستند.

## عوارض

### سیستم اسکلتی

درگیری اوستئوآرتیکولر شایعترین عارضه بروسلوز است که در نیمی از بیماران مشاهده می‌شود. ساکروایلئیت و اسپوندیلودیسکیت (بیشتر در مهره‌های کمری) و آرتريت محیطی (بیشتر در مفاصل بزرگ اندام تحتانی نظیر مفصل ران و زانو و پاشنه) نیز شایعترین ضایعات

مغز استخوان انتشار می‌یابد. ارگانیزم در بافتها و ارگانها گرانولومهایی ایجاد می‌کند که از سلولهای اپیتلوئید، پلیمورفونوکلئرها، لنفوستها و سلولهای ژانت تشکیل شده است. ایجاد گرانولوم در گونه‌های B.Abortus توکسمی در B.Melitensis و ایجاد آبسه در مفاصل و طحال در B.Suis شایعتر است.

## پاسخ ایمنی

پاسخهای سیستم ایمنی اکتسابی در کنترل عفونت، نقش اساسی دارند. سیتوکینهای نظیر اینترفرون گاما (IFN- $\gamma$ ) و اینترلوکین ۲ (IL-2) که از سلولهای CD8+T ترشح میشوند، مهمترین عوامل در پیشگیری از پیشرفت بیماری به شمار می‌روند.

ایمنی سلولی در کنترل بیماری، نقش محوری دارد. آنتی‌بادیها در تشخیص بیماری بسیار اهمیت دارند؛ اما در پاسخ ایمنی، نقش بسیار محدودی دارند. آنتی‌بادیهای IgM در هفته اول و آنتی‌بادیهای IgG در هفته دوم افزایش می‌یابند. پس از ۴ هفته افزایش آنتی‌بادیها، در صورت درمان موفق، تیتراژ آنتی‌بادیها به سرعت کاهش می‌یابد (سرعت کاهش IgG بیشتر از IgM است). ممکن است پس از ریشه‌کنی عفونت IgM با تیتراژ پایین برای ماهها و حتی سالها مثبت باقی بمانند. سطوح بالای IgG و IgA برای بیشتر از ۶ ماه مطرح کننده عفونت مزمن یا عود بیماری است. **تظاهرات بالینی** علائم و نشانه‌های بیماری شامل تب، تعریق، میالژی، کاهش وزن، سردرد و... است. بیماری بدون علائم لوکالیزه، چهره‌های مختلفی دارد. بیماری ممکن است با شدتهای متنوع از نوع تقریباً بی علامت تا موارد توکسیک و با درگیریهای ارگانی شدید مثل تب بالا، اختلال هوشیاری، اکیموز و خونریزی بروز کند (۳).

بروسلوز ممکن است هر ارگان یا سیستمی از بدن را درگیر کند و تظاهرات بالینی آن مشابه بسیاری از بیماریها باشد؛ از این رو به آن "مقلد بزرگ" نیز می‌گویند. این بیماری یک عفونت سیستمیک است که طیف وسیعی از علائم بالینی را (از عفونت بدون علامت تا بیماری کشنده) ایجاد می‌کند. دوره کمون آن معمولاً ۱ تا ۴ هفته است؛ اما ممکن است ماهها طول بکشد. عفونت با گونه‌های مختلف از لحاظ بالینی تفاوت عمده‌ای ندارند؛ اما B. Melitensis در مقایسه با B.abortus بیماری حادتری ایجاد می‌کند. تظاهرات بالینی عفونت انسانی B. Suis مشابه عفونت B.melitensis و

و پس از آن تعریق و کاهش وزن و کمر درد است. تنها در یک سوم بیماران تحریک مننژیت و پس از آن گیجی، هپاتومگالی، هیپواستری و اسپلنومگالی مشاهده می‌شود که در این حالت، تظاهر بیماری نسبتاً خفیف است و ممکن است تشخیص آن مدتها طول بکشد؛ لذا اغلب ابتدا به مننگوانسفالیت بروسلائی در مراحل مزمن بیماری مشخص می‌شود. در بعضی گزارشها از نواحی اندمیک، بروسلاز به عنوان یکی از علل سندرم گیلن باره مطرح است. براساس مطالعات چندملیتی دربارهٔ نوروبروسلاز، نیمی از مبتلایان با عوارض جدی به بیمارستان مراجعه می‌کنند. درگیری اعصاب کرانیال به ویژه اعصاب شش و هشت، در یک پنجم مبتلایان و پلی‌نوروپاتی، رادیکولوپاتی، افسردگی، پاراپلژی و سکتة مغزی آبه‌ه هم مشاهده شده است. در صورت تجویز آنتی‌بیوتیک مناسب، مرگ و میر اندک و حدود ۱ درصد است. یک پنجم افراد درمان شده دچار عوارض طولانی‌مدت می‌شوند. مشکل در راه رفتن، کاهش شنوایی، بی‌اختیاری ادرار، اختلالات بینایی و فراموشی شایع‌ترین عوارض طولانی‌مدت هستند. حدود ۴ درصد از مبتلایان به جراحی نیاز دارند. آبه‌ه‌های مغزی معمولاً کوچک هستند و تنها یک سوم مبتلایان به جراحی درناز نیاز دارند.

### درگیری سیستم ادراری-تناسلی

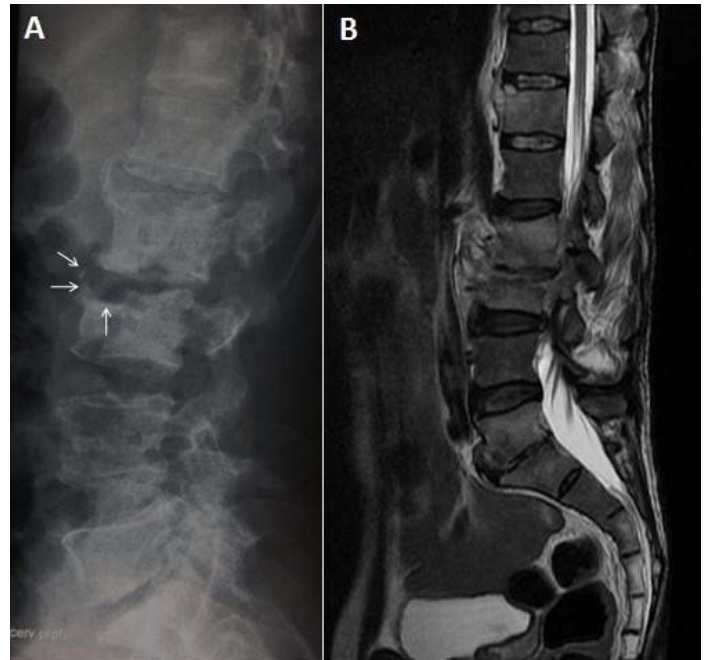
عوارض در سیستم ادراری-تناسلی در ۵ تا ۱۰ درصد مبتلایان دیده می‌شود که اپیدیدیموارکیت شایع‌ترین آنها است. هر بیماری که با درد و تورم اسکروتوم همراه با آرتريت و آرتراژی و یا اسپلنومگالی مراجعه کند باید از نظر اپیدیدیموارکیت بروسلائی بررسی شود. ممکن است این شکل بیماری با توده‌های بیضه، نظیر تومورها و سل اشتباه گرفته شود. نفريت معمولاً عارضهٔ اندوکاردیت است. آبه‌ه‌های بیضه و کلیه و پروستاتیت نیز گزارش شده است.

### سیستم قلبی-عروقی

درگیریه‌ها شامل اندوکاردیت، میوکاردیت، پریکاردیت، اندآرتريت، ترومبوفلیت و آنوریسم مایکوتیک هستند. پانکاردیت یکی از عوارض جدی درگیری قلبی-عروقی است که سبب نارسایی قلبی می‌شود. اندوکاردیت شایع‌ترین عارضهٔ قلبی-عروقی است و تقریباً در ۱ درصد از مبتلایان به بروسلاز رخ می‌دهد و عامل اصلی مرگ و میر ناشی از بروسلاز محسوب می‌شود. اکوکاردیوگرافی و کشت خون به تشخیص عوارض قلبی-عروقی بروسلاز کمک زیادی می‌کنند. شایع‌ترین مکانهای درگیری دریچه‌های میترا و تریکوسپید

استئوآرتیکولر بروسلاز هستند. ساکروایلئیت در بیماران جوانتر و اسپوندیلیت و آرتريت محیطی در بیماران مسنتر شایع است. عفونت بروسلائی در مفاصل مصنوعی گزارش شده است. درمان آبه‌ه‌های پاراورتبرال و اپیدورال و پسوآس ثانوی به اسپوندیلیت و استئومیلیت مهره‌ها بسیار دشوار است.

گرافی ساده فقط در تشخیص اسپوندیلیت و آرتريت پیشرفته کمک می‌کند. سیتی اسکن و سینتی گرافی استخوان به واسطهٔ وضوح کم نسج نرم، کاربرد محدودی دارند. MRI برای ارزیابی وسعت درگیری استئوآرتیکولر و پیگیری پاسخ درمانی روشی انتخابی است. نشانهٔ کاراکتریستیک Pedro Pons (یک ضایعهٔ پله مانند در قسمت قدامی فوقانی جسم مهره (یافتهٔ مهمی در تشخیص اسپوندیلیت بروسلائی است (شکل ۱).



شکل ۱: نمای منقار طوطی (پدروپونس) در بخش قدامی فوقانی مهره سه کمری

### سیستم عصبی

درگیری نورولوژیک در ۱۰ درصد بیماران بروسلاز رخ می‌دهد و عارضهٔ جدی بروسلاز است که به شکلهای مننژیت یا مننگوانسفالیت حاد و رادیکولونوروپاتی (فرم پریفرال مزمن) و عفونت مزمن CNS، (مننگوانسفالیت میلیت، درگیری مخچه و فلج اعصاب کرانیال) مشاهده می‌شود. شکایت غالب بیش از نصف بیماران، تب و سردرد

سلریوی اشتباه شود. معمولاً تشخیص از سایر علل پنومونی اکتسابی از جامعه ممکن نیست. بروسولوز تنفسی سیر خوش خیمی دارد و به درمانهایی که برای حالت‌های بدون عارضه بروسولوز تجویز می‌شوند، پاسخ می‌دهد.

بروسولوز یکی از شایعترین عفونتهای اکتسابی از آزمایشگاه است که اغلب از طریق هوا انتقال می‌یابد. احتمالاً بروسولا در شن و غبار نیز وجود دارد.

### عوارض هماتولوژیک

آنمی، لکوپنی، لکوسیتوز، لکوسیتوز، ترومبوسیتوپنی، ترومبوسیتوز و پان سیتوپنی شایع هستند. ترومبوسیتوپنی شدید و هموفاگوسیتوز به ندرت رخ می‌دهد. درگیری مغز استخوان نشانگر افزایش سلولها و هموفاگوسیتوز و گرانولوم است. هر چند اختلالات هماتولوژیک معمولاً خفیف هستند، ممکن است DIC با یا بدون شوک رخ دهد. هیپراسپلینسم ثانوی به بروسولوز، عوارض هماتولوژیک آن را تشدید می‌کند. به ندرت خونریزی شدید یا سندرم نشت مویرگی که با افزایش توجیه‌ناپذیر نفوذپذیری مویرگها همراه است، رخ می‌دهد. به طور کلی، اختلالات سلولهای خونی به دنبال درمان بهبود می‌یابند.

### ضایعات پوستی

ضایعات پوستی یا مخاطی غیراختصاصی در ۲ تا ۶ درصد مبتلایان گزارش شده که معمولاً در نتیجه ازدیاد حساسیت یا رسوب کمپلکسهای ایمنی یا تهاجم مستقیم ارگانسیم است. ضایعات اریتماتو و پاپولوندولار و ضایعات مشابه اریتم ندوزوم شایعترین تظاهرات هستند که اغلب در مراحل ابتدایی عفونت دیده می‌شوند. ضایعات پسوریاتیک، اریتم پالمار، malar rash، آگزمای پالمار، پتشی و پورپورا نیز گزارش شده است. ممکن است بروسولا آغازگر پاسخهای ایمنی باشد که به واسکوئیت لکوسیتوکللاستیک منتهی می‌شود.

### ضایعات چشمی

ممکن است یووئیت، نوریت اپتیک، ادم پایی، کراتیت و سایر درگیریهای چشمی در جریان بروسولا رخ دهند. یووئیت قدامی و کوریوریتینیت شایعترین درگیریهای چشم هستند. پان یووئیت تقریباً به از دست دادن بینایی تمام مبتلایان می‌انجامد و در یک پنجم بیماران یووئیت رخ می‌دهد. مکانیسمهای احتمالی درگیری چشم

هستند. در ۶۰ درصد مبتلایان بیماری زمینه‌ای قلب گزارش شده است. علیرغم درمان، میزان مرگ و میر به ۱۳ درصد می‌رسد که در مبتلایان به افیوژن پریکارد و نارسایی احتقانی قلب بیشتر است.

### سیستم گوارشی

بروسولوز یک تب روده‌ای است که علائم سیستمک آن فراتر از شکایت‌های گوارشی آن است. در یک بیمار مبتلا به بروسولوز، در صورتی که تهوع، استفراغ، اسهال، یبوست و حساسیت شکمی مشاهده شود، باید درگیری گوارشی را محتمل دانست. اسهال در ۳ تا ۶ درصد از بیماران مبتلا به بروسولوز گزارش شده است. دلیل بروز اسهال کاملاً مشخص نیست؛ ولی ایجاد اولسره‌های مخاطی در پلاکهای پیر یا وجود همزمان سایر میکروارگانسیمهایی که از طریق شیر خام وارد شده اند در بروز آن نقش دارند. پس از آسسه طحال و درد حاد شکمی، پریتونیت بروسولوزی اولیه از شایعترین اختلالات گوارشی است. اغلب، بیماران دچار پریتونیت باکتریال اولیه به سیروز کبدی مبتلا هستند. پانکراتیت حاد و مزمن، کولیت، انسداد روده و ایلئیت نیز مشاهده شده است.

### سیستم هپاتوبیلیاری

درگیری کبد در بروسولوز، طیف وسیعی از علائم را ایجاد می‌کند که افزایش خفیف آمینوترانسفرازها تا هپاتیت (شامل اشکال گراونولوماتوز) و آسسه کبد را شامل می‌شود. افزایش آنزیمها در یک چهارم تا یک سوم بیماران گزارش شده و طی مراحل حاد بیماری شایعتر است. ۳ درصد از مبتلایان، هپاتیت بالینی دارند و بررسی هیستوپاتولوژی اغلب نشان دهنده هپاتیت رآکتیو است. ضایعات نکروزان کبد نیز گزارش شده است. B.abortus بیشتر با هپاتیت گرانولوماتوز همراه است؛ اما B.melitensis هر دو شکل ضایعات منتشر و گرانولوماتوز را در کبد ایجاد می‌کند. ممکن است عدم درمان هپاتیت بروسولایی به نارسایی کبد و سیروز منجر شود. کله سیستیت در صورت حضور همزمان سنگهای صفراوی هم گزارش می‌شود.

### سیستم تنفسی

درگیری سیستم تنفسی در ۱ درصد مبتلایان به بروسولوز دیده شده است. نشانه‌های مهم شامل برونشیت و پنومونی و افیوژن پلور هستند. گرانولوم و ندولهای منفرد پارانشیم و آسسه ریه نیز گزارش شده است. پنومونی ممکن است نمای میلیاری داشته باشد و با

تشخیص بروسولوز را رد نمی‌کند و در صورت احتمال بروسولوز باید بیش از یک تست انجام شود. همچنین ممکن است آنتی‌بادیهای بروسلا تا مدتها پس از بهبود بیمار پایدار باقی بمانند؛ در نتیجه افتراق بین بیماری فعال و عفونت گذشته همواره ممکن نیست. در این حالت، آزمون IgG avidity کمک کننده است و IgG avidity بالا مطرح کننده خاطره ایمنی و نه اپیزود جدید عفونت است. از طرف دیگر، سطوح آنتی‌بادی پایبتر از آستانه تشخیص در بیمارانی که avidity آنها نیز پایین است، مطرح کننده عفونت اولیه است. احتمالاً PCR در بیماران علامت داری که سرولوژی منفی دارند، روش رضایت‌بخشی است و حتی ده روز پس از ورود ارگانیزم به بدن (به ویژه در جریان طغیان یا عود بیماری) بیماری را تشخیص می‌دهد. همچنین روشهای سرولوژی استاندارد به واسطه تفاوت، آنتی ژنی، B. Canis را تشخیص نمی‌دهند.

### درمان

آنتی‌بیوتیک‌هایی که در فاگوسیتها جمع می‌شوند، نقش مهمی در درمان موفقیت‌آمیز بروسولوز دارند. منوترایپ توصیه نمی‌شود چرا که اغلب با شکست درمان و عود بیماری همراه است؛ با وجود این، در کشورهایی که منابع محدود دارند و در افرادی که بیماری موضعی ندارند، منوترایپ با داکسی‌سیکلین یا مینوسیکلین به مدت ۶ تا ۸ هفته انتخاب مناسبی است. در حال حاضر، ۲ رژیم دارویی بدون عارضه برای درمان بزرگسالان مبتلا به بروسولوز توصیه شده است؛ (۱) داکسی‌سیکلین ۱۰۰ میلی‌گرم به مدت ۶ هفته، روزانه دو بار همراه استرپتومایسین ۱ گرم عضلانی به مدت ۲ تا ۳ هفته یا جنتامایسین (5 mg/kg) ۷ روزه همراه داکسی‌سیکلین که تاثیری مشابه ترکیب داکسی‌سیکلین و استرپتومایسین دارد. معمولاً عوارض کلیوی و گوش‌ی آمینوگلیکوزیدها خفیف تا متوسط و به ندرت آنقدر شدید است که به تغییر در رژیم درمانی نیاز باشد، (۲) داکسی‌سیکلین ۱۰۰ میلی‌گرم روزانه دو بار همراه ۶۰۰ تا ۹۰۰ میلی‌گرم ریفامپین (15 mg/kg) روزانه یکبار به مدت ۶ هفته. از نظر عود بیماری و شکست درمان، رژیم اول بر رژیم دوم ارجح است؛ اما متخصصان به واسطه قیمت کمتر و دسترسی بیشتر، رژیم دوم را ترجیح می‌دهند. علاوه بر این، در مبتلایان به هپاتیت بروسلائی، سرعت طبیعی شدن سطح آنزیمهای کبدی با درمان رژیم اول بیشتر بوده است.

در حالاتی که بیماری سل در تشخیص افتراق مطرح است یا به طور کامل رد نشده تجویز ریفامپین را توصیه نمی‌شود. در گونه‌های

عبارتند از تهاجم مستقیم، آمبولی سپتیک از یک کانون دیگر (عمدتاً اندوکارد) و تشکیل کمپلکسهای ایمنی در برخی گزارشها. ارگانیزم از زجاجیه جدا می‌شود؛ اما بهبود بینایی به دنبال تجویز استروئید، نشان دهنده حضور عامل ایمونولوژیک در التهاب ساختمانهای چشم است.

### بارداری

بروسولوز به عنوان یک عفونت مزمن ممکن است موجب نازایی و سقط جنین شود. در حیوانات اریتریتول در پاتوژن آن نقش دارد. در انسانها، به دو دلیل، بروسلا نقش کمتری در سقط دارد؛ (۱) اریتریتول از جفت انسان عبور نمی‌کند، (۲) خاصیت ضد بروسلائی در مایع آمنیوتیک انسان که نقش حفاظتی دارد. بروسولوز یک سوم تا یک دوم زنان باردار مبتلا را عارضه‌دار می‌کند که خطر بروز عوارض به ویژه در سه ماهه اول و دوم بیشتر است. این عوارض عبارتند از عفونت داخل رحمی، مرگ جنین، سقط خود به خودی، زایمان زودرس و وزن کم تولد در نوزاد. نوزادانی که زنده به دنیا می‌آیند معمولاً دچار سکل‌های جدی می‌شوند؛ بنابراین شروع فوری درمان آنتی‌بیوتیکی ممکن است سبب نجات جان مادر و نوزاد شود.

### تشخیص

در تشخیص بروسولوز شرح حال، معاینه بالینی، تستهای آزمایشگاهی و رادیولوژیک و کشت، سرولوژی یا PCR اهمیت دارند. آزمایشهای معمول عبارتند از ESR، CRP، CBC و بررسی عملکرد کبدی. این آزمایشها برای تشخیص اختصاصی مناسب نیستند. مناسبترین نمونه‌ها برای جداسازی ارگانیزم خون و مغز استخوان هستند. در مبتلایان به اشکال مزمن بیماری یا در افرادی که آنتی‌بیوتیک مصرف کرده‌اند، کشت مغز استخوان حساستر است. سیستمهای کشت اتوماتیک سبب بهبود سرعت جداسازی بروسلا (معمولاً طی سه روز) می‌شوند. احتمال جداسازی ارگانیزم از مایعات استریل بدن مثل CSF به‌وسیله این سیستمها، در مقایسه با روشهای سنتی بیشتر است. از روشهای سرولوژیک متعددی برای تشخیص بروسولوز استفاده شده است. تست آگلوتینین سرم (SAT) برای غربالگری در بخشهای اورژانس استفاده می‌شود. تست کومبس جهت شناسایی آنتی‌بادیهای غیرآگلوتینه کننده به‌کار می‌رود. ممکن است به واسطه پدیده پروزون، به رقیق‌سازی مکرر نیاز باشد. در تست ELISA، به‌واسطه احتمال نتایج مثبت کاذب، نتایج مثبت باید با تستهای آگلوتیناسیون استاندارد تایید شوند. سرولوژی منفی،

اندوکاردیت وجود ندارد، رژیم‌های درمانی ترکیبی حاوی آمینوگلیکوزید معقول هستند. در بیماران بروسوز، درمان جراحی برای مبتلایان به نارسایی احتقانی قلب، نارسایی دریچه‌ای و عفونتی، که به درمان آنتی‌بیوتیکی پاسخ نمی‌دهد، عوارض مرتبط به امبولی و وژتاسیونهای بزرگ، عفونت راجعه، بی‌ثباتی ستون مهره‌ها، کیفوز درخورد توجه، درد خارج از کنترل (به واسطه درگیری مهره‌ها) و آبسه‌های موضعی توصیه می‌شود. تشخیص زودرس و درمان کامل بروسوز طی بارداری سبب بهبود مادر و جنین می‌شود. درمان انتخابی مادران باردار، ریفامپین ۹۰۰ میلی گرم روزانه یک بار به مدت حداقل ۶ هفته است. امکان اضافه کردن کوتریموکسازول به درمان بعد از هفته ۱۳ ام و قبل از هفته ۳۶ ام بارداری است.

### جمع‌بندی

مواد غذایی سالم و آزمایشگاه امن از عوامل مهم پیشگیری هستند؛ ولی کنترل این بیماری تنها با ریشه کن کردن آن در حیوانات خانگی ممکن است. واکسیناسیون گاو و گوسفند و بز با واکسن بروسلاآپورتوس (104M, RB51, S19) و بروسلا ملیتنسیس (H38, REV1) نقش بسیار مهمی در کنترل بیماری دارد. هنوز واکسنی برای B.suis یا B.canis و نیز برای انسان در دسترس نیست.

هیچ مدرکی وجود ندارد که مفید بودن مصرف آنتی‌بیوتیک پروفیلاکتیک را بعد از تماس با بروسلا ثابت کند. انتقال بیماری به دنبال تلقیح اتفاقی واکسن زنده ضعیف شده حیوانی به انسان گزارش شده است. در زمان تماس‌های با خطر زیاد انتقال مانند تماس آزمایشگاهی یا تلقیح اتفاقی واکسن، ریفامپین به علاوه داکسی‌سایکلین با دوزهای استاندارد توصیه می‌شوند. در صورت منع استفاده از داکسی‌سایکلین، کوتریموکسازول پیشنهاد شده است.

بروسلا، مقاومت اولیه به تتراسیکلینها یا آمینوگلیکوزیدها وجود ندارد، عود بیماری به دلیل مقاومت نیست و معمولاً با ادامه رژیم آنتی‌بیوتیک مشابه درمان می‌شود؛ با وجود این اخیراً مواردی از کاهش حساسیت به ریفامپین گزارش شده است. هر چند، پاسخ به درمان در رژیم کینولونها همراه ریفامپین، مشابه رژیم داکسی‌سایکلین همراه ریفامپین است، کینولونها همراه ریفامپین یا داکسی‌سایکلین به عنوان خط دوم درمان توصیه می‌شوند و معمولاً در صورت مقاومت آنتی‌بیوتیکی یا مسمومیت دارویی تجویز می‌شوند. کوتریموکسازول نیز با میزان بالایی از عود همراه است و همواره باید در ترکیب با یک آنتی‌بیوتیک دیگر تجویز شود. تجویز داکسی‌سایکلین در کودکان زیر ۸ سال به واسطه عوارض دندانی ممکن نیست؛ لذا کوتریموکسازول جهت درمان کودکان مبتلا به بروسوز بسیار مهم است. میزان عود در رژیم ۳ دارویی آمینوگلیکوزید، داکسی‌سایکلین و ریفامپین تقریباً نصف رژیم ۲ دارویی داکسی‌سایکلین و ریفامپین است. رژیم‌های ۳ دارویی شامل کوتریموکسازول یا یک آمینوگلیکوزید در درمان حالات دشوار بیماری نظیر بیماری عودکننده یا بدون پاسخ به درمان و بروسوز کانونی تجویز میشوند. رویکرد درمانی در بروسوز کانونی براساس کانون درگیری متفاوت است و مدت درمان نیز طولانی‌تر است. در مبتلایان به اسپوندیلودیسکیت، به دلیل انتشار عفونت به فضاهای پاراورتبرال و اپیدورال یا عضله پسوآس یا ریشه‌های عصبی، به درمان طولانی‌تری، به طور متوسط ۴ تا ۵ ماه نیاز است. مبتلایان به اسپوندیلیت به درمان داکسی‌سایکلین، به مدت ۳ ماه و استرپتومایسین به مدت ۲ تا ۳ هفته پاسخ می‌دهند. جهت درمان نوروبروسوز، سفتریاکسون به میزان ۴ گرم روزانه، داخل وریدی منقسم، دو بار در روز، به مدت یک ماه همراه داکسی‌سایکلین و ریفامپین به مدت ۴ تا ۵ ماه تجویز می‌شود. این رژیم عوارض نورولوژیک کمی دارد. دوره تجویز آنتی‌بیوتیکها بر اساس پاسخ بالینی است و معمولاً تا زمانی که CSF به حالت طبیعی برگردد، ادامه می‌یابد. هر چند اطلاعات دقیقی در مورد درمان بهینه

### References

- Gwida M, Al Dahouk S, Melzer F, Rösler U, Neubauer H, Tomaso H. Brucellosis regionally emerging zoonotic disease? Croat Med J 2010; 51(4): 289-95. doi: 10.3325/cmj.2010.51.289. [MCID: PMC2931433](#).
- Samadi Kafil H, Hosseini SB, Sohrabi M, Asgharzadeh M. Brucellosis: presence of zoonosis infection 3 500 years ago in North of Iran. Asian Pac J Trop Dis 2014; 4(Suppl 2): S684-S686. doi: 10.1016/S2222-1808(14)60707-6.
- Heydari AA. Brucella induced Thrombocytopenia and Bleeding. In: Manal Mohammad Badour, editor. Update on Brucellosis. 1th ed. Intech Open; Published on 2015-11-19. P. 61-67.