

Konzervativno liječenje brucelnog spondilodiscitisa lumbalne regije s epiduralnim apscesom – prikaz bolesnika

Jurica ARAPOVIĆ^{1,2)}, izv. prof. dr. sc.,
 dr. med., specijalist infektologije
Marko MARINOVIĆ¹⁾, dr. med.
Siniša SKOČIBUŠIĆ^{1,2)}, mr. sc., dr. med.,
 specijalist infektologije, subspecijalist
 intenzivne medicine
Ivana SOLDO^{2,3)}, dr. med., specijalist radio-
 logije, subspecijalist neuroradiologije
Maja ARAPOVIĆ^{2,4)}, dr. sc., dr. med. vet.
Željko CVETNIĆ⁵⁾, akademik, dr. med. vet.
Jadranka NIKOLIĆ^{1,2)}, doc. dr. sc., prim.
 dr. med., specijalist infektologije

- ¹⁾Klinika za infektivne bolesti, Sveučilišna klinička bolnica Mostar, Mostar, BiH
²⁾Medicinski fakultet, Sveučilište u Mostaru, Mostar, BiH
³⁾Klinički zavod za radiologiju, Sveučilišna klinička bolnica Mostar, Mostar, BiH
⁴⁾JU "Veterinarski zavod HNŽ/K", Mostar, BiH
⁵⁾Hrvatski veterinarski institut, Zagreb, RH

Ključne riječi

bruceloza
spondilodiscitis
epiduralni apsces
magnetna rezonanca

Key words

brucellosis
spondylodiscitis
epidural abscess
magnetic resonance imaging

Priljeno: 2016–05–10

Received: 2016–05–10

Prihvaćeno: 2016–06–10

Accepted: 2016–06–10

Uvod

Dijagnosticiranje i liječenje bruceloze složeni su postupci koji iziskuju puno vremena i zahtijevaju pomno praćenje bolesnika i njegovog odgovora na antimikrobno liječenje. Liječenje je u pravilu konzervativno, a uvijek se provodi kombinacijom dva ili više antimikrobnih lijekova.

Prikaz bolesnika

Bruceloza je bolest koja se može manifestirati brojnim kliničkih simptoma i zahvaćenošću gotovo svih organa. U zadnjih 15-ak godina bruceloza je poprimila karakteristike endemske bolesti u Bosni i Hercegovini. U ovom radu je prikazana pedesetosmogodišnjakinja koja je primljena u Kliniku za infektivne bolesti Sveučilišne kliničke bolnice Mostar zbog bolova koji su se širili iz područja lumbalne kralježnice u noge unatrag dva mjeseca te vrućice koja se pojavila dva dana prije prijama u bolnicu. Prikupljanjem epidemioloških podataka doznalo se kako je bolesnica u izravnom svakodnevnom kontaktu s ovcama, a dijagnostičko promišljanje u smjeru bruceloze je potvrđeno serološkom pretragom reakcije vezanja komplementa (RVK). Zbog neuroloških tegoba učinjena je magnetna rezonanca (MRI) lumbalne kralježnice i scintigrafija kostiju, koje su ukazivale na postojanost spondilodiscitisa s epiduralnim apscesom u području kralješka L5, a konzervativno liječenje je nastavljeno ukupno 18 mjeseci. Ovim prikazom smo htjeli ukazati na složenost dijagnostičkih pretraga i liječenja težih koštanih komplikacija bruceloze.

Conservative treatment of lumbar brucellar spondylodiscitis with epidural abscess – a case report

Case report

Brucellosis is a disease which manifests through a wide range of clinical symptoms, possibly affecting any organ. In the last 15 years, brucellosis has been characterized as an endemic disease in Bosnia and Herzegovina. This case report presents a 58-year-old female who was admitted to the Department of Infectious Diseases of the University Hospital Mostar due to back pain spreading down through legs lasting for two months and fever that appeared two days prior to admission. Epidemiological history revealed that the patient had everyday direct contact with sheep. Diagnostic consideration of brucellosis was confirmed by complement fixation test (CFT). Due to verified neurological deficit, magnetic resonance imaging (MRI) and bone scintigraphy were performed, confirming spondylodiscitis with epidural abscess on spinal level L5, therefore conservative treatment was prolonged up to a total of 18 months. In this case report, we emphasized the complexity of diagnostic procedures and treatment of severe bone complications of brucellosis.

Poseban pristup, uz još složeniji terapijski režim, iziskuje liječenje brucelnih komplikacija, od čega su najčešće one koštano-zglobnog sustava, što je tema ovog prikaza [1].

U ovom radu smo prikazali slučaj kronične brucelozne infekcije lumbalnog kralježničnog segmenta sa spinalnim epiduralnim apscesom, koja je potvrđena serološkim i

slikovnim dijagnostičkim metodama te je uspješno liječena konzervativnim terapijskim pristupom.

Prikaz bolesnika

Pedesetosmogodišnja knjižničarka je upućena zbog povišene tjelesne temperature u Kliniku za infektivne bolesti Sveučilišne kliničke bolnice Mostar (SKBM) iz Centra za urgentnu medicinu SKBM nakon pregleda neurologa, koji je ustanovio radikulopatiju donjih udova. Na prijemu se žalila na bolove u donjem dijelu leđa i donjim udovima koji su trajali gotovo dva mjeseca, uz pojavu vrućice do 38,2 °C praćene tresavicama dva dana pred pregled. Anamnestički smo doznali kako je bolesnica prije tri tjedna bila liječena u Klinici za unutarnje bolesti SKBM zbog gubitka tjelesne mase oko 20 kg u zadnja dva mjeseca, kao i da ima želučani vrijed stadija Forest III. U sklopu gastroenterološke obrade, liječena je trojnom terapijom sa ciljem eradikacije *Helicobacter pylori*, koja je uključivala inhibitor protonске pumpe, klaritromicin i amoksisilin peroralno u trajanju od tjedan dana. Uz to, navela je kako od ranije ima varikozitete vena donjih ekstremiteta, hipertireozu koju liječi nadomjesno levotiroksinom i probleme sa sluhom unatrag 20-ak godina. Iz epidemiološke anamneze se doznalo da je bolesnica u stalnom kontaktu s ovacima u kojih nisu zapažene zdravstvene tegobe i koje nisu bile cijepljene protiv bruceloze. Proširenom epidemiološkom anamnezom doznalo se kako se bolesnica bavi čuvanjem više stada ovaca, ubiranjem mlijeka i pravljenjem tradicionalnog hercegovačkog sira ("sir iz mijeha") bez prethodnog prokuhavanja.

Bolesnica je na prijemu bila afebrilna, urednih vitalnih funkcija, svjesna, komunikativna, kardiorespiratorno dostatna, ali teže samostalno pokretna zbog bolova u leđima i nogama. U kliničkom statusu se primijete hladnije okrajine donjih udova u distalnim trećinama s blažom simetričnom oteklinom oba dorzuma stopala. U neurološkom statusu bolesnica je imala hipoestezije područja dermatoma L5 i S1, palpatorno izazvanu bolnu osjetljivost u području lumbalne kralježnice i sakroilijakalnih zglobova te obostrano pozitivan Lasagueov znak pri 80°, uz očuvanu grubu mišićnu snagu.

Laboratorijski nalazi učinjeni po prijemu pokazali su umjerenu aktivnost upalnih parametara (SE 35 mm/h, CRP 124,9 mg/L, fibrinogen 4,0 g/L), blažu nespecifičnu jetrenu leziju (AST 61 U/L, ALT 72 U/L, LDH 369 U/L, AF 211 U/L, γ GT 125 U/L), albuminsko-globulinsku inverziju (A/G omjer 1,03) te mikrocitnu hipokromnu anemiju blažeg stupnja ($E 3,72 \times 10^{12}/L$, Hb 94 g/L, Hct 0,291 L/L, MCV 78,2 fL i MCH 25,3 pg). Ostali krvni laboratorijski nalazi, uključujući trombocite, diferencijalnu krvnu sliku, GUK, ureju, kreatinin, elektrolite i bilirubin bili su uredni, kao i nalaz urina. Učinjena je i elektrokardiografija (EKG), radiografsko (RTG) snimanje srca i pluća, te ultrazvuk (UZV) vena donjih ekstremiteta tehnikom obojenog

Dopplera (engl. *Color Doppler*), kojima se ne nađe patoloških supstrata. Pretragom UZV abdomena nađe se masna infiltracija jetre.

Radi razjašnjenja bolesti pristupilo se multidisciplinarnom dijagnostičkom postupku koji je uključivao opsežne laboratorijske i mikrobiološke pretrage. Uzeti su uzorci krvi za hemokulturu, serološke pretrage na HIV i viruse hepatitisa A, B i C, imunološke testove (Anti-dsDNA, ANCA-pr, ANCA-mp, ENA profil, ACE) te tumorske biljege. Uzimajući u obzir kliničku sliku i epidemiološku anamnezu, učinjen je i brzi serološki test na brucelozu (Rose Bengal test), čiji je pozitivan rezultat ukazivao na postojanje bolesti. Svi ostali nalazi su bili uredni, uz serološki nalaz koji je upućivao na ranije preboljenu infekciju virusom hepatitisa A. Kako bi se potvrdili rezultati serološkog testiranja na brucelozu, uzorak krvi bolesnice je poslan na analizu u Hrvatski veterinarski institut u Zagrebu, gdje je potvrđen pozitivan nalaz Rose Bengal testa i ustanovljen pozitivan serološki test, uz rezultat od 267 U/L. Tako je, unatoč negativnim rezultatima hemokulture, potvrđena dijagnoza bruceloze.

Zbog patološkog nalaza u neurološkom statusu na prijemu je učinjena višeslojna kompjuterizirana tomografija lumbosakralne kralježnice (engl. *Multislice Computed Tomography*, MSCT), koja je pokazala suženje svih intervertebralnih prostora snimanog kralježničnog segmenta, što je bilo posebice izraženo na razini L5-S1, uz subhondralnu sklerozaciju pokrovnih ploha kralježaka i degenerativne promjene intervertebralnog diska. Na razini segmenta L3-S1 uočene su intraforaminalne protruzije intervertebralnih diskova. Nakon pozitivnih seroloških pretraga učinjena je i scintigrafija kostiju pomoću izotopa Tehnecij-99m HDP, koja je pokazala pojačano nakupljanje radiofarmaka u razini L5 kralješka. Učinjena je i elektromiografija (EMNG) gornjih i donjih ekstremiteta koja je pokazala teže kompresije korijena živaca L4 i S1 lijevo te korijena živca L5 obostrano.

Šestoga dana bolničkog liječenja, nakon prispjeća pozitivnog nalaza serološkog testa Rose Bengal posumnjali smo na mogućnost koštane forme bruceloze i sukladno tomu modificirali inicijalno započetu intravensku (i.v.) terapiju (koamoksiklav 3 × 1,2 g i.v. + gentamicin jednom dnevno u dozi od 4 mg/kg tjelesne mase) u ciljanu terapiju doksiciklin u dozi od 100 mg dva puta dnevno peroralno (p.o.) i gentamicin jednom dnevno u dozi od 5 mg/kg tjelesne mase i.v. tijekom 21 dana. Na ovu terapiju bolesnica je postala litički afebrilna, a postojeće tegobe su postupno regredirale uz normalizaciju upalnih parametara. Bolesnica je otpuštena na kućno liječenje, uz terapiju doksiciklinom p.o. u dozi od 100 mg dva puta dnevno i rifampicinom u dozi od 300 mg p.o. dva puta dnevno. Pred završetak planirane 12-tjedne terapije, bolesnici je učinjena magnetna rezonancija (engl. *Magnetic Resonance Imaging*, MRI) lumbo-sakralnog kralježničnog segmenta koja je pokazala



Slika 1. MRI (1T) lumbalne kralježnice. Snižen intenzitet trupa kralježaka i intervertebralnih diskova po tipu edema u razini kralježaka L4 i L5 (strjelica) u sagitalnoj projekciji u T1 vremenu, u modalitetu TSE (od engl. Turbo Spin Echo) (A); povišen intenzitet signala trupa kralježaka i intervertebralnih diskova po tipu edema u razini kralježaka L4 i L5 uz prevertebralnu gnojnu kolekciju (strjelica) u sagitalnoj projekciji u T1 vremenu u modalitetu TIRM (od engl. Turbo Inversion Recovery Magnitude) (B). U T2 vremenu u aksijalnoj projekciji (C) povišen intenzitet signala trupa kralježaka i intervertebralnih diskova, uz hiperintezni supstrat u prednjem epiduralnom prostoru (strjelica).

Figure 1. Lumbar spine MRI (1T). Low intensity signal of the vertebral bodies and intervertebral discs as seen in oedema on level L4 and L5 (arrow) in sagittal projection in T1 relaxation time in TSE (Turbo Spin Echo) modality (A); High intensity signal of the vertebral bodies and intervertebral discs as seen in oedema on level L4 and L5, with suppurative prevertebral collection (arrow) in T1 relaxation time in TIRM (Turbo Inversion Recovery Magnitude) modality (B). In T2 relaxation time in axial projection (C) high intensity signal of the vertebral bodies and intervertebral discs, with hyperintense finding in anterior epidural space (arrow).

promjene u smislu spondilodiscitisa (Slika 1A i B) i epiduralnog apscesa (Slika 1C).

S obzirom na nalaz MRI koji je upućivao na spondilodiscitis s epiduralnim apscesom, bolesnici je produženo ciljano antimikrobno liječenje te je konzultiran neurokirurg koji je predložio nastavak konzervativne terapije. Iako je šest mjeseci nakon započetog liječenja bolesnica imala uredan kontrolni klinički nalaz i uredan kontrolni nalaz scintigrafije kostiju, a obzirom na stacionarni nalaz kontrolne serologije i nalaze kontrolnih MRI lumbalne kralježnice nakon 6 i 12 mjeseci u kojima nije došlo do potpune regresije, nastavljena je konzervativna terapija.

Nalaz kontrolnog MRI lumbalne kralježnice nakon 18 mjeseci je pokazao da su opisane promjene u potpunoj regresiji nakon čega je liječenje bolesnice završeno.

Rasprava

U ovom radu smo prikazali pedesetosmogodišnjakinju sa serološki dokazanim brucelnim spondilodiscitisom lumbalne kralježnice i epiduralnim apscesom u razini kralješka L5. Lokalne manifestacije bruceloze pojavljuju se u do 30 % slučajeva, a to su najčešće komplikacije koštano-zglobnog i genito-urinarog, respiratornog i hematopoetskog sustava, uz moguće teške neurološke i

kardiološke komplikacije te jasno izražene promjene na očima ili koži [1]. Pritom su koštano-zglobne komplikacije bruceloze, kao što su sakroiliitis, artritis, osteomijelitis i spondilodiscitis najčešće, čineći između 11 i 90 %, od čega njih 6 do 54 % zahvaća lumbalnu kralježnicu [2]. Mrabet i sur. potvrđuju kako je brucelozom najčešće pogođen upravo lumbalni kralježnični segment, što čini 60 % ukupnih kralježničnih manifestacija, potom slijedi torakalni s 19 % te vratni s 12 %, dok se multisegmentalna kralježnična bolest opaža u samo 3 % oboljelih [3]. Lampropoulis i sur. navode kako je pri bruceloznim komplikacijama kralježnice u gotovo 100 % slučajeva prisutna bol u leđima, praćena slabošću u 69 % slučajeva, vrućicom u 66 %, gubitkom tjelesne mase i anoreksijom u 57 %, pojačanim znojenjem i artralgiom u 54 % [4]. Prema istim autorima, neurološki se ispadi opažaju u 46 % bolesnika s kralježničnom komplikacijom bruceloze, dok Turgut i sur. navode neurološke komplikacije u 10 do 43 % takvih bolesnika [4, 5]. Bolesnica prikazana u ovom radu je imala lokaliziranu bol u lumbalnom dijelu kralježnice sa znacima progresivne neuropatske boli koja se širila u donje udove i kojoj je uzrok bila teža kompresija spinalnih živaca L5 obostrano. Kako je došlo do povoljnog odgovora na konzervativnu terapiju uz značajno poboljšanje neurološkog statusa bolesnice, nije postavljena indikacija za kirurško liječenje.

Tijekom dijagnostičkog postupka treba obratiti pozornost na anamnestičke podatke, klinički status, laboratorijske testove i slikovne pretrage. Laboratorijska obrada bruceloznih bolesnika uključuje bakterijske kulture, što se smatra "zlatnim standardom", ali i serološke testove (primjerice Rose Bengal aglutinacijski test ili RVK) i PCR [6–8]. Negativan nalaz hemokultura ne isključuje bolest, uz udio 15–70 % pozitivnih hemokultura u bolesnika kojima je drugim metodama potvrđena bruceloza [9]. Treba napomenuti kako je u prikazane bolesnice hemokultura bila negativna, a od okolnosti koje bi mogle direktno utjecati na negativan nalaz hemokultura je i antimikrobna terapija za eradikaciju *H. pylori* koju je bolesnica uzimala mjesec dana prije hospitalizacije. Najvrjednijom radiološkom dijagnostičkom metodom u utvrđivanju spondilodiscitisa infektivne etiologije smatra se MRI. Iako ni ova metoda ne omogućuje razlikovanje pojedinih infektivnih uzroka, izuzetno je vrijedna u razlikovanju patoloških infektivnih promjena od promjena druge etiologije, pogotovo u usporedbi sa scintigrafijom kosti, a što je u ovom radu prikazano. Turgut i sur. predlažu da se dijagnoza bruceloze postavlja na temelju prisutnosti dva od sljedećih pet kriterija: klinička slika u skladu s brucelozom, pozitivni serološki testovi na *Brucella*-u, radiološki nalaz koji sugerira patološku promjenu kralježnice infektivnog uzroka, izolacija *Brucella* iz krvi ili tkiva te histološki nalaz kronične nespecifične upale i granulomatoznog tkiva [10]. U dijagnostičkom postupku prikazanom u ovom radu oslonili smo se na kliničku sliku, pozitivan nalaz specifičnih seroloških pretraga i MRI radiološki nalaz u utvrđivanju dijagnoze.

Kada je u pitanju brucelozni spondilodiscitis osnovna odluka koju treba donijeti jest odabir kirurškog ili konzervativnog liječenja [1]. Većina autora prednost daje konzervativnom pristupu, barem kada je u pitanju inicijalna terapija. Kirurška intervencija se preporučuje za teže slučajeve s kompresijom moždine ili izraženijim neurološkim ispadima ili u slučaju terapijskog neuspjeha. Konzervativno liječenje se uvijek provodi kombinacijom dva ili više antimikrobna lijeka, i to najčešće kombinacijom tetraciklina, u pravilu doksiciklina, s gentamicinom ili streptomycinom. Druga je terapijska opcija kombinacija doksiciklina i rifampicina, a treća kombinacija kotrimoksazola i gentamicina [11–13]. Važno je istaknuti kako su u BiH zapaženi slučajevi *Brucella spp.* otpornih na kotrimoksazol pa ga nije razborito koristiti u empirijskoj terapiji bruceloze na području BiH, što predstavlja izazov u liječenju, posebice u djece mlađe od 8 godina kod koje je liječenje doksiciklinom kontraindicirano [14, neobjavljeni rezultati]. Nije u potpunosti usuglašen niti stav oko prikladnog trajanja antimikrobne terapije, pa se tako sugerira trajanje liječenja ne kraće od šest tjedana [12]. Liječenje kralježničnih komplikacija treba se temeljiti na kombinaciji doksiciklina i aminoglikozida s trajanjem terapije od najmanje 12 tjedana. Druga je mogućnost kombinacija doksiciklina i rifampicina ili ciprofloksacina i rifampicina. U skladu s navedenim, bolesnica prikazana u ovom radu je liječena kombinacijom doksiciklina i gentamicina u trajanju od 21 dan na koju je klinički povoljno odgovorila, a potom je terapija gentamicinom zamijenjena rifampicinom p.o. koju je bolesnica nastavila uzimati ukupno 18 mjeseci. Ovim prikazom želimo naglasiti kako je kod težih koštanih komplikacija dijagnostičko praćenje bruceloznih lokalnih promjena tehnikom MRI važno u određivanju dužine konzervativne terapije i da je unatoč urednom nalazu scintigrafije razborito prolongirati terapiju u cilju prevencije recidiva bolesti koji se javljaju do 5 % bolesnika unatoč uspješno provedenoj terapiji [13].

Zaključak

U ovom smo radu prikazali bolesnicu s bruceloznim spondilodiscitisom i spinalnim epiduralnim apscesom lumbalne kralježnice. Uzevši u obzir činjenicu da brucelozni spondilodiscitis ima progresivan tijek, pri pojavi boli u leđima, a posebice u bolesnika s vrućicom i u onih koji žive na endemskim područjima kao što je BiH, nužno je kao mogući uzrok kralježničnih tegoba razmotriti i brucelozu. U ovom radu možemo zaključiti kako dužina i tijek konzervativnog liječenja bruceloznih koštanih komplikacija ovisi o MRI dijagnostičkim pretragama koje je razborito načiniti ne kraće od razmaka svakih 6 mjeseci, uz kontinuirano praćenje patomorfološkog koštanog supstrata.

Literatura

- [1] Cem Gul H, Erdem H. Brucellosis (*Brucella species*). U: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, ur. Mandell, Douglas, and Bennett's princi-

- ples and practice of infectious diseases. 8. izd. Philadelphia: Elsevier Saunderson, 2015:2584–89.
- [2] Dae-Hyun K, Young-Dae C. A case of spondylodiscitis with spinal epidural abscess due to *Brucella*. *J Korean Neurosurg Soc.* 2008; 43:37–40.
- [3] Mrabet D, Mizouni H, Khiari H, i sur. Brucellar spondylodiscitis affecting non-contiguous spine levels. *BMJ Case Rep.* 2011 Mar 25;2011.
- [4] Lampropoulos C, Kamposos P, Papaioannou I, Niarou V. Cervical epidural abscess caused by brucellosis. *BMJ Case Rep.* 2012 Nov 27;2012.
- [5] Turgut M, Sendur OF, Gürel M. Brucellar spondylodiscitis in the lumbar region. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2003;43:210–2.
- [6] Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. *N Engl J Med.* 2005;352:2325–36.
- [7] Mantecoá N, Gutieárrez MP, Zarzosa MP, i sur. Influence of brucellosis history on serological diagnosis and evolution of patients with acute brucellosis. *J Infect* 2008; 57:397–403.
- [8] Navarro-Martínez A, Navarro E, Castano MJ, Solera J. Rapid diagnosis of human brucellosis by quantitative real-time PCR: a case report of brucellar spondylitis. *J Clin Microbiol.* 2008;46:385–7.
- [9] Barušić Z, Čivljak R, Maretić T, Lisić M, Cvetnić Ž, Petrović R. Prikaz bolesnika s brucelozom i sakroileitisom s kliničkim i epidemiološkim osvrtom. *Infektol Glasn* 2008;28:157–60.
- [10] Turgut M, Turgut A, Kosar U : Spinal brucellosis : Turkish experience based on 452 case published during the last century. *Act Neurochir.* 2006;148:1033–44.
- [11] Katonis P, Tzermiadianos M, Gikas A, i sur. Surgical treatment of spinal brucellosis. *Clin Orthop Relat Res* 2006;444:66–72.
- [12] Fransen BL, de Visser E, Lenting A, Rodenburg G, van Zwet AA, Gisolf EH. Recommendations for diagnosis and treatment of spondylodiscitis. *Neth J Med.* 2014;72:135–8.
- [13] Alp E, Doganay M. Current therapeutic strategy in spinal brucellosis. *Int J Infect Dis* 2008; 12:573–7.
- [14] Grgić S, Nikolić J, Bradarić M, Skočibušić S. Epidemiološke i kliničke značajke bruceloze u djece. *Infektol Glasn* 2012;32:173–8.