

## **MALATTIE DA BRUCELLE**

*Dr. Gianluca Russo, Mingha Africa Onlus*

La brucellosi (febbre maltese, febbre melitense, febbre ondulante) è un'antropozoonosi dovuta a microrganismi del genere *Brucella*, che nell'uomo si manifesta con una malattia febbrile generalizzata, ovvero con una malattia subacuta o cronica con localizzazioni a carico di svariati organi.

### **Eziologia**

Le brucelle sono coccobacilli, gram-negativi, asporigeni, immobili, aerobi, non fermentanti, le cui specie più importanti sono *Brucella melitensis*, *Brucella abortus* e *Brucella suis*. La prima è diffusa soprattutto nel bacino del Mediterraneo e infetta ovini e caprini e più raramente anche bovini, cammellidi, cani, gatti e volatili; *B. abortus* ha una larga diffusione (Africa centro-meridionale, Asia, Sud America, Europa centro-settentrionale, USA) e infetta soprattutto i bovini, oltre a molti altri animali; *B. suis* è diffusa in America del Nord e in alcune zone dell'Europa centrale e infetta i suini e più raramente bovini, ovini, lepri e renne. Le varie specie si distinguono per diverse caratteristiche biochimiche e nella loro parete cellulare sono stati identificati numerosi antigeni.

### **Epidemiologia**

La brucellosi umana è particolarmente diffusa nel bacino del Mediterraneo, in Russia, in Medio Oriente, in India, nel Messico e in vari Paesi dell'America centro-meridionale. È fondamentalmente una malattia del bestiame che causa gravi danni al patrimonio zootecnico. I microrganismi sono presenti in concentrazione elevata nel latte, nelle urine, nelle feci, nella placenta e nei prodotti abortivi animali e sopravvivono a lungo nell'ambiente. In Italia l'infezione è

dovuta nella maggioranza dei casi a *B. melitensis* e si contrae principalmente con l'ingestione di formaggi freschi (pecorino, caciottine) o più raramente di latte non pastorizzato proveniente da animali infetti; molto meno comunemente il veicolo è rappresentato da verdure contaminate dall'urina degli animali. Nell'Europa centro-settentrionale e in America, dove prevalgono *B. abortus* e *B. suis*, la malattia ha carattere professionale, essendo elettivamente colpite alcune categorie di lavoratori (veterinari, addetti all'allevamento o alla mattazione di bovini e suini); in tal caso il contagio avviene prevalentemente attraverso piccole abrasioni della pelle. E' descritta anche l'infezione per via aerogena in ambienti nei quali è presente una massiccia carica microbica, come nelle stalle durante i parti degli animali. Il contagio interumano è estremamente raro.

### **Patogenesi**

Qualunque sia la via d'ingresso, le brucelle raggiungono i linfonodi regionali dove si moltiplicano; dai linfonodi vengono immesse nel torrente circolatorio, spesso trasportate da monociti e neutrofilo (grazie alla resistenza alla fagocitosi) e si localizzano quindi elettivamente nel tessuto reticolo-istiocitario in sede endocellulare. Segue formazione di granulomi costituiti da linfociti, plasmacellule, cellule epitelioidee e cellule giganti, che ricordano quelli della tubercolosi (ma non caseificano) e quelli della sarcoidosi. Da questa sede le brucelle passano nuovamente in circolo con una batteriemia persistente o con gittate batteriemiche che si accompagnano a riaccensione della sintomatologia.

### **Aspetti clinici**

Le forme clinicamente più evidenti sono generalmente dovute a *B. melitensis*, mentre le infezioni da *B. abortus* e da *B. suis* provocano spesso infezioni subcliniche o oligosintomatiche. Il periodo di incubazione varia da 5 a 60 giorni. Nella forma più comune la brucellosi si manifesta con una triade

sintomatologica costituita da *febbre, sudorazione profusa e artromialgie*. L'inizio è generalmente insidioso con febbre di basso grado; dopo alcuni giorni o settimane, la temperatura tende a elevarsi, più raramente è elevata fin dal primo giorno. La curva termica è irregolare e, in alcuni casi, assume un tipico andamento ondulante (*febbre ondulante*). In più del 60% dei casi il malato presenta sudorazioni profuse, talora maleodoranti ("odore di stalla", "di urina di topo"). Le artromialgie compaiono precocemente, sono persistenti e migranti, non si associano a segni obiettivi. Le condizioni generali si mantengono discretamente buone, nonostante la profonda astenia e la perdita di peso. Si possono avere disturbi digestivi (nausea, anoressia, vomito) e cefalea ostinata. L'unico importante reperto obiettivo è la splenomegalia, generalmente associata anche ad epatomegalia. In alcuni casi si hanno manifestazioni cutanee (eruzione papulo-nodulare diffusa o più raramente rash maculo-papuloso o quadro simil-eritema nodoso); non frequente l'aumento di volume dei linfonodi superficiali. Nella maggior parte dei casi non trattati la febbre persiste per alcune settimane (6-8) e quindi scompare, lasciando una spiccata esauribilità fisica e psichica. Frequenti sono le ricadute e, d'altra parte, esistono casi in cui la febbre si protrae per parecchi mesi (*brucellosi cronicizzata*).

Durante il decorso possono osservarsi localizzazioni di malattia a carico di numerosi organi e apparati. Le più gravi (2-5% dei casi) sono quelle che riguardano il sistema nervoso centrale (meningite a liquor limpido, encefalite, mielite) o periferico (nevriti, polinevriti, radicoliti) ed il cuore (endocardite brucellare). Più comune è l'interessamento dell'apparato scheletrico (osteoartriti delle grandi articolazioni, raramente osteomieliti); talvolta il coinvolgimento della colonna vertebrale provoca dolori associati ad ascessi ossifluisi simil-tubercolari (*pseudo-Pott brucellare*). Possibile anche l'insorgenza di un'epatite granulomatosa (talora itterigena) e, nel 5% dei soggetti adulti di sesso maschile, di un'orchite generalmente monolaterale. Localizzazioni rare sono quelle a carico del rene (pielonefrite), dell'occhio (irite), dell'apparato respiratorio (laringiti, polmoniti), della tiroide (tiroidite), della prostata (prostatite).

## **Diagnosi**

In corso di brucellosi i comuni esami di laboratorio non presentano dati significativi e gli indici infiammatori sono solo modicamente alterati. L'isolamento microbico colturale (mielocoltura, emocoltura, coltura liquorale) è incostantemente positivo nella fase acuta di malattia; la mielocoltura, considerata la maggiore concentrazione brucellare osservabile a livello midollare, presenta una maggiore probabilità di isolamento microbico. Per quel che riguarda l'utilizzo di metodiche molecolari (PCR), queste non sono ancora sufficientemente standardizzate per essere introdotte nella routine diagnostica. La diagnosi sierologica si basa sull'esecuzione della sierodiagnosi di Wright (reazione di sieroaagglutinazione), la cui positività con titolo di almeno 1:200 è indicativa di brucellosi; si mantiene positiva a lungo dopo la guarigione e sono possibili reazioni falsamente positive in caso di altre infezioni (*F. tularensis*, *E. coli* O157, *Y. Enterocolica*, *V. cholerae*, *X. maltophilia*). Nelle aree di endemia molti individui hanno una modesta positività della sierodiagnosi senza aver mai presentato la malattia clinicamente manifesta. L'utilizzo di altre tecniche immunologiche più sensibili (emoagglutinazione indiretta, immunoprecipitazione, immunofluorescenza, ELISA, ecc.) talora può permettere di evidenziare gli anticorpi specifici anche quando la sieroaagglutinazione è negativa. In caso di neurobrucellosi devono essere ricercati gli anticorpi liquorali. In alcune forme localizzate possono essere utili le prove bioptiche; così nell'epatite brucellare si ha un tipico reperto di epatite granulomatosa.

## **Evoluzione e prognosi**

La prognosi è generalmente buona, ma esiste il pericolo di cronicizzazione e di recidive. In caso di endocardite brucellare o neuro brucellosi la prognosi è riservata. Nella maggior parte dei casi, dopo un periodo febbrile di durata variabile, la malattia tende spontaneamente a esaurirsi; altre volte alla fase batteriemia segue una sintomatologia localizzata a carico di uno o più organi (es. sistema

osteo-articolare, fegato, etc.), per cui si passa da una malattia generalizzata a una malattia d'organo. E' possibile il passaggio dalla forma acuta o subacuta, alla brucellosi cronicizzata attraverso una serie di recidive intervallate da periodi di relativa o completa remissione.

## **Terapia**

La terapia antibiotica di prima scelta consiste nella somministrazione di doxiciclina (100 mg x 2/die) associata a rifampicina (600-900 mg/die) per almeno 6 settimane; in alternativa si può somministrare un aminoglicoside (gentamicina 80 mg x 3/die o streptomina 1 g/die) per 2 settimane al posto della rifampicina. In caso di bambini di età < 8 anni o donne in gravidanza, considerata la non somministrabilità delle tetracicline, un'alternativa terapeutica è rappresentata dalla somministrazione di cotrimossazolo (Ad.: 160 mg di trimetoprim x 2/die; Ped.: 4 mg/kg di trimetoprim x 2/die) per 6 mesi. In caso di endocardite può essere necessario un trattamento cardiocirurgico.

## **Prevenzione**

La prevenzione consiste nel non consumare latte e latticini non pastorizzati e, per i lavoratori del settore zootecnico, nell'utilizzo di ausili che evitino il contatto diretto con la cute del lavoratore. Molto importante è il monitoraggio veterinario degli allevamenti al fine di identificare eventuali casi di malattia; in ogni caso è disponibile una vaccinazione profilattica animale con vaccino vivo (vaccino Buck). Non esiste un vaccino anti-brucella ad uso umano.