

*Marcin Joński<sup>1</sup>, Jakub Joński<sup>2</sup>, Karolina Jońska<sup>3</sup>, Wojciech Drygas<sup>4,5</sup>, Kamil Mrówczyński<sup>6</sup>*

## **DIAGNOSIS OF AN ATYPICAL FEVER IN A 55-YEAR-OLD MAN**

### **DIAGNOSTYKA NIETYPOWEGO STANU GORĄCZKOWEGO U 55-LETNIEGO MĘŻCZYŻNY**

<sup>1</sup>Vascular Diseases Clinic, Barska Diagnostic and Treatment Sp. z o.o., Poland  
Poradnia Chorób Naczyń, Centrum Diagnostyczno-Lecznicze Barska Sp. z o.o., Polska

<sup>2</sup>Ophthalmology Department, Bl. Fr. Jerzy Popiełuszko Provincial Specialist Hospital  
in Włocławek, Poland  
Oddział Okulistyczny, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. bł. ks. Jerzego Popiełuszki  
we Włocławku

<sup>3</sup>Primary Health Care Centre, Private Health Care Center Medical Clinic "Eskulap"  
in Włocławek, Poland  
Zakład Podstawowej Opieki Zdrowotnej, Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej  
Przychodnia Lekarska "Eskulap" we Włocławku

<sup>4</sup>World Institute of Family Health, Calisia University, Poland  
Światowy Instytut Zdrowia Rodziny, Uniwersytet Kaliski

<sup>5</sup>Department of Preventive Medicine, Medical University of Lodz, Poland  
Zakład Medycyny Zapobiegawczej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>6</sup>Department of Preventive Medicine, University Clinical Center in Gdańsk, Poland  
Zakład Medycyny Zapobiegawczej, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku

## ABSTRACT

**BACKGROUND.** The paper describes a diagnostically challenging case of recurrent fever with an atypical course in a 55-year-old man. The authors highlight the significant difficulty in reaching a correct diagnosis, as well as the doubts and problems associated with the diagnostics. They suggest considering brucellosis as a diagnosis based on the patient's history and the course of the disease characterized by fluctuating, intermittent, and nocturnal fever.

**OBJECTIVE.** The aim of the study was to present an atypical and diagnostically challenging case of recurrent febrile episodes in a 55-year-old man.

**MATERIAL AND METHODS.** A comprehensive diagnostic workup, including laboratory tests, imaging, and specialist consultations, was conducted. The patient's medical history, physical examination, and various diagnostic tests results were analyzed.

**RESULTS.** In a patient with recurrent episodes of fever, an infection with *Brucella* spp. was detected, which was effectively treated with long-term antibiotic therapy. Imaging and laboratory diagnostics, along with specialist consultations, helped rule out other potential causes of the symptoms. The patient achieved lasting improvement following the treatment.

**CONCLUSIONS.** There is a high probability that the patient was infected with *Brucella* bacteria. Diagnostic challenges and the rarity of the disease, considered non-existent in Poland, hinder prompt confirmation or exclusion of infection. The authors aimed to highlight the possibility of a higher frequency of brucellosis in Poland. They suggest that *Brucella* bacteria may still be present, causing chronic, unrecognized, recurrent fevers. Based on the case analysis, the authors indicate that the frequent occurrence of this disease in Poland might be higher than reported by statistics.

**Keywords:** *brucellosis, zoonosis, case report, COVID-19, Malta fever*

## INTRODUCTION

Brucellosis is a bacterial zoonotic disease caused by bacteria of the genus *Brucella*. The reservoirs for these bacteria are domestic animals (most commonly goats, sheep, and cattle) and wild animals (such as deer, elk, moose, reindeer, wild boar, rodents, and marine mammals) (1,2). Infection can occur through the consumption of unpasteurized animal milk and products made from unpasteurized milk and raw meat.

Clinically, brucellosis often presents with nonspecific symptoms such as fever, excessive sweating, malaise, muscle pain, joint pain, loss of appetite, weight loss, and enlargement of the liver, spleen, and lymph nodes. The disease has a prolonged and relapsing course, often manifesting in multiple systems and organs. Each year, approximately 500,000 new cases are reported worldwide, making it a global concern (3). Despite a high cure rate, relapses, chronicity, potential mortality, and sequelae make brucellosis a significant public health issue, especially in endemic countries (3,4). The incidence of brucellosis in Poland is low, with only 2 cases registered between 2020 and 2022 (5,6).

The most common complication of brucellosis is osteoarticular involvement, occurring in about 2–77% of patients, typically manifesting as spondylitis, sacroiliitis, and peripheral arthritis. Approximately 50% of patients with brucellosis exhibit hepatosplenomegaly and frequent gastrointestinal disturbances such as abdominal pain, nausea, and vomiting. Although respiratory involvement is less common, cases of pneumonia, pleurisy, and pleural effusion have been reported. Moreover, about 2-20% of cases involve infections of the male genitourinary system, primarily presenting as unilateral epididymitis and orchitis. Another complication of brucellosis is cardiovascular involvement, and although the overall fatality rate due to brucellosis is about 1%, and the incidence of brucella endocarditis is less than 2%, over 80% of deaths are associated with endocarditis. Additionally, brucellosis can be complicated by hematologic disease, with anemia occurring in the acute phase in about 20-53% of children. The incidence of brucellosis with neurological complications is about 0.5–25%, primarily presenting as meningitis (7,8).

*Brucella* sp. is an intracellular pathogen that survives and replicates within macrophages during infection. The bacteria adapt to acidic pH, low oxygen levels, and low nutrient conditions. *Brucella* bacteria enter the host organism through inhalation, skin abrasions, ingestion, or mucous membranes. A significant feature of *Brucella* bacteria is their ability to survive and replicate in both phagocytic and non-phagocytic cells. *Brucella* sp. does not produce classical virulence factors such as exotoxins, cytolytins, exoenzymes, plasmids, fimbriae, and resistant

forms (9). The main virulence factors are lipopolysaccharide (LPS), the T4SS secretion system, and the BvrR/BvrS system, which enable interaction with the host cell surface, formation of early and late BCV (Brucella-containing vacuole), and interaction with the endoplasmic reticulum (ER) to allow bacterial replication. Treatment of brucellosis is based on combination therapy, with the most commonly used antibiotic combinations being doxycycline with rifampicin or fluoroquinolones with rifampicin (9,10).

### OBJECTIVE

The objective of this study was to present an atypical and diagnostically challenging case of recurrent febrile episodes in a 55-year-old man. Based on the patient's medical history and the pattern of fever, the authors suggest the possibility of infection with bacteria of the genus *Brucella*. This case raises the suspicion that the incidence of this disease in Poland may be higher than reported in current statistics (5).

### CASE DESCRIPTION

A 55-year-old man living in central Poland complained of recurring regular fevers up to 38.5°C every 3-4 weeks, particularly at night, lasting 2-4 hours and accompanied by severe chills. The patient experienced severe muscle and joint pain along with weakness. These symptoms only occurred during fever episodes and persisted for 24-48 hours after the onset of initial symptoms. Each time, the patient suffered from severe buttock pain and profuse, foul-smelling sweats. He also complained of intellectual slowdown, difficulty concentrating, and easy fatigue.

The disease started two months after recovering from COVID-19 in February 2022, which did not require high-flow oxygen therapy. The patient has a history of paroxysmal atrial fibrillation, and his medications included Rivaroxaban 20 mg once daily, Propafenone 150 mg three times daily, and Bisoprolol 2.5 mg once daily.

He did not consume raw milk and had no direct contact with animals. The patient, being a physician, initially suspected that the symptoms might be related to the after-effects of COVID-19.

Physical examination did not reveal any abnormalities. The patient returned to normal activity between fever episodes, resuming all professional and recreational activities. However, he was unable to perform these activities during the symptomatic periods. Extensive diagnostics were initiated, excluding rheumatological and hematological diseases.

Laboratory tests showed leukocytosis of  $16.6 \times 10^3/\mu\text{L}$  in the early phase, which later normalized. Hematocrit, hemoglobin, platelet count, and red blood cell count were within normal limits. Protein electrophoresis showed a normal total protein level (68.9 g/L), decreased albumin (39.4 g/L), and an A/G ratio of 1.34, with elevated gamma globulins (20.1% and 13.8 g/L). Other protein fractions (alpha-1, alpha-2, beta-1, beta-2 globulins) were normal.

CRP levels exceeded 100 mg/L during fever episodes and normalized to single-digit values afterward. There was a one-time decrease in folic acid (3.48 ng/mL, reference range: 3.89-26.80) and iron (33.5  $\mu\text{g/dL}$ , reference range: 59.0-158.0), which improved with supplementation. Transferrin and ferritin levels were within normal limits.

D-dimer levels were normal, with slight fluctuations in PT and APTT (the patient was on Rivaroxaban). Procalcitonin, CK, LDH, alkaline phosphatase, PSA, TSH, T3, T4 were all within normal ranges. Tests for HCV, HIV, and HBsAg were negative. No thyroid antibodies were detected, and lipid profile showed slightly elevated triglycerides. Liver and kidney function tests were normal.

Tuberculosis and syphilis tests were negative. Malaria parasite was not detected in blood smears, and no IgG antibodies against toxocara were found using ELISA. Multiple stool tests for parasites were negative. Blood cultures were not performed due to laboratory refusals for outpatient testing.

A series of tests at the Rheumatology Clinic showed no abnormalities. Tests included antibodies against proteinase 3 (c-ANCA, PR-3), myeloperoxidase (p-ANCA, MPO), antinuclear antibodies (ANA), ANA/ENA BLOT, and rheumatoid factor, all of which were negative.

Hematology and infectious disease consultations were conducted. Detailed diagnostics for zoonoses and co-infections were performed, including IgG antibodies against *Borrelia* (4.2 RU/mL, normal <16) and IgM antibodies against *Borrelia* (negative by Western blot).

ELISA detected IgG antibodies specific for *Brucella* antigen with a titer of 1.71 (positivity index >1.1) (11). Wright's agglutination test performed four months later was negative (12).

Early echocardiography showed a slight increase in pericardial fluid, which resolved in a follow-up a month later. Chest CT revealed areas of consolidation in the left lung (segment 3) and right lung (segment 2), with smaller areas in segments 9 of the left lung and 5 of the right lung, as well as fibrous streaks in segment 6 of the left lung, likely post-COVID-19.

Abdominal CT, abdominal ultrasound, and prostate ultrasound were normal. Pelvic CT showed subcortical cysts in both acetabula, which can occur in brucellosis.

Doppler ultrasound of the lower limb veins showed no signs of thrombosis, chronic venous insufficiency, or inflammation in the soft tissues. The patient declined cerebrospinal fluid and joint fluid sampling for bacteriological studies. There were no signs of abscesses in the oral cavity, nasopharynx, chest, abdomen, or pelvis.

Retrospective analysis revealed that during COVID-19 recovery in April, the patient engaged in gardening, using sheep manure without protective gloves and being exposed to vapors and dust. Deer from a nearby forest frequently visited the garden, leaving droppings. The patient had not traveled outside Poland in the past year.

*Brucella* infection was suspected, and a six-week course of antibiotics was initiated according to literature recommendations: Rifampicin 600 mg once daily and Doxycycline 100 mg twice daily, along with probiotic supplementation (13).

Symptoms recurred a week into antibiotic therapy as a fever episode of 38°C with chills and malaise but did not return for the rest of the treatment period.

After six weeks, antibiotics were discontinued, and the patient regained vitality and returned to normal activities. Four weeks post-therapy, a relapse occurred with symptoms lasting a few hours. Another course of antibiotics was prescribed for four weeks (14). This resulted in remission, with one incident of hip joint inflammation with effusion confirmed by ultrasound, which resolved with NSAIDs.

Currently, the patient feels well, engages in sports, and does not feel ill.

## DISCUSSION

Infection with *Brucella* sp., known as Malta fever, presents with an atypical fever pattern, muscle pain, and general malaise – symptoms that are non-specific and can mimic many other conditions (7).

*Brucella* sp. is an intracellular pathogen, particularly dangerous to domestic animals. It is an interesting pathogen because it does not produce classical virulence factors (9). The infection is complex and associated with many complications – *Brucella* sp. can affect various organs and systems, leading to a wide range of clinical symptoms and potential complications. The infection can cause arthritis, endocarditis, or neurobrucellosis, highlighting the potential severity of *Brucella* sp. infection (7). Its prevalence increases in areas where animals, which are reservoirs for *Brucella* bacteria, are present. This includes countries in North Africa, the Middle East, and Southern Europe (7). There have also been cases reported in Ireland and southern England (15). In Poland, only a few cases have been registered in recent years (5,6).

Why was this diagnosis made? Brucellosis can be diagnosed despite negative serological tests. Wright's reaction can be negative in the chronic form of the disease (16-18). The patient had twice elevated titers of IgG antibodies against *Brucella sp.* Tests for other febrile diseases were negative. The disease is characterized by recurrences despite proper treatment, related to the developmental cycle and structure of the bacterial cell itself (9). The patient's history and disease course closely matched those described in the literature. Finally, targeted antibiotic therapy proved effective.

It is possible that the patient contracted the infection through inhalation or oral contamination with *Brucella sp.* from a sheep manure package from a local garden store (the Local Sanitary and Epidemiological Station initiated an investigation). Therefore, there is a risk of similar infections among other people in this area and generally in Poland.

The lack of more registered cases may be due to the lack of experience among doctors in Poland in diagnosing this disease, for many years considered eliminated, due to its elimination in farm animals in Poland (19). As a result, the number of detected cases of this disease in our country may be underestimated.

Its occurrence is confirmed and quite high worldwide (500,000 detected cases annually), in Poland, there is one case per year (3,5,5,15). Few centers have the appropriate tests.

Interestingly, after treatment and recovery, the patient queried an artificial intelligence about his symptoms. The top response was brucellosis.

## CONCLUSIONS

The symptoms in the presented patient were most likely caused by brucellosis infection. Diagnostic difficulties and the rarity of this disease, considered absent in Poland, hinder prompt diagnosis and confirmation or exclusion of the infection.

The authors aim to highlight the potential for more frequent occurrences of the disease in Poland. They consider it highly likely that *Brucella* bacteria are still present and may cause chronic, undiagnosed, recurrent feverish conditions. Based on the case analysis, the authors suggest that greater attention should be paid to the possibility of *Brucella* bacteria being more common in Poland than statistical data currently indicate.

## REFERENCES

1. mp.pl. Bruceloza. Dr n. med. Anna Parfieniuk-Kowerda, Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku. Available at:

<https://www.mp.pl/pacjent/choroby-zakazne/choroby/zakazenia-bakteryjne/161898,bruceloza>

2. Byndloss MX, Tsolis RM. Brucella spp. virulence factors and immunity. *Annu Rev Anim Biosci.* 2016; 4:111–127.
3. Khoshnood S, Pakzad R, Koupaei M, Shirani M, Araghi A, Irani GM, et al. Prevalence, diagnosis, and manifestations of brucellosis: A systematic review and meta-analysis. *Front Vet Sci.* 2022 Dec 22;9:976215. doi: 10.3389/fvets.2022.976215
4. Boschirola ML, Foulongne V, O’Callaghan D. Brucellosis: a worldwide zoonosis. *Curr Opin Microbiol.* 2011;4:58–64.
5. Infectious Diseases and Poisonings in Poland in 2022. Bulletin of the National Institute of Public Health NIH – National Research Institute and Chief Sanitary Inspectorate: Warszawa, 2023. Available at: [http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2022/Ch\\_2022.pdf](http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2022/Ch_2022.pdf)
6. Infectious Diseases and Poisonings in Poland in 2021. Bulletin of the National Institute of Public Health NIH – National Research Institute and Chief Sanitary Inspectorate: Warszawa, 2022. Available at: [http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2021/Ch\\_2021.pdf](http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2021/Ch_2021.pdf)
7. Qureshi KA, Parvez A, Fahmy NA, Abdel Hady BH, Kumar S, Ganguly A, et al. Brucellosis: epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment-a comprehensive review. *Ann Med.* 2023;55(2):2295398. doi: 10.1080/07853890.2023.2295398
8. Jin M, Fan Z, Gao R, Li X, Gao Z, Wang Z. Research progress on complications of Brucellosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023 Mar 31;13:1136674. doi: 10.3389/fcimb.2023.1136674
9. Głowacka P, Żakowska D, Naylor K, Niemcewicz M, Bielawska-Drózd A. Brucella – Virulence Factors, Pathogenesis and Treatment. *Pol J Microbiol.* 2018 Jun 30;67(2):151-161. doi: 10.21307/pjm-2018-029
10. Bruceloza – czy nadal niebezpieczna. Monika Dłużewska spec. zdrowia publicznego, epidemiolog. Available at: <https://serwiszoz.pl/procedury-ograniczajace/bruceloza-czy-nadal-niebezpieczna-7682.html>
11. Centrum Medyczne Wielkoszyński. <https://wielkoszynski.pl/choroby/brucelloza/>
12. Bruceloza odczyn aglutynacyjny Wrighta (OA) <https://diag.pl/sklep/badania/bruceloza-odczyn-aglutynacyjny-wrighta-oa/>
13. Yang ML, Wang JY, Zong XY, Guan L, Li HZ, Xiong YB, et al. Treatment Outcomes in COVID-19 Patients with Brucellosis: Case Series in Heilongjiang and Systematic Review of Literature. *Biomed Environ Sci.* 2023 Oct 20;36(10):930-939. doi: 10.3967/bes2023.035.
14. Skalsky K, Yahav D, Bishara J, Pitlik S, Leibovici L, Paul M. Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2008;336(7646):701–704



15. European Food Safety Authority (EFSA); European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). The European Union One Health 2022 Zoonoses Report. EFSA J. 2023 Dec 12;21(12):e8442. doi: 10.2903/j.efsa.2023.8442
16. Naha K, Dasari S, Pandit V, Seshadri S. A rare case of seronegative culture--proven infection with *Brucella suis*. Australas Med J. 2012;5(7):340-3. doi: 10.4066/AMJ.2012.1177. Epub 2012 Jul 31.
17. Papadopoulos VE, Patas K, Tountopoulou A, Velonakis G, Boufidou F, Chatzipanagiotou S, et al. Seronegative neurobrucellosis – do we need new neurobrucellosis criteria? Int J Infect Dis. 2021 Oct;111:124-126. doi: 10.1016/j.ijid.2021.08.038.
18. Çelik, A.D., Yulugkural, Z., Kilincer, C. et al. Negative serology: could exclude the diagnosis of brucellosis?. Rheumatol Int 32, 2547–2549 (2012). <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1453-y>
19. Rozporządzenie wykonawcze Komisji (UE) 2021/620 z dnia 15 kwietnia 2021 r. ustanawiające przepisy dotyczące stosowania rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/429 w odniesieniu do zatwierdzania statusu obszaru wolnego od choroby i statusu obszaru nieobjętego szczepieniami niektórych państw członkowskich lub ich stref lub kompartmentów w przypadku niektórych chorób umieszczonych w wykazie oraz zatwierdzania programów likwidacji tych chorób umieszczonych w wykazie.  
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/pl/TXT/?uri=CELEX%3A32021R0620>

**Received:** 28.02.2024

**Accepted for publication:** 12.07.2024

Otrzymano: 28.02.2024

Zaakceptowano do publikacji: 12.07.2024

**Address for correspondence:**

Adres do korespondencji:

Marcin Joński

Poradnia Chorób Naczyń, Centrum Diagnostyczno-Lecznicze Barska Sp. z o. o.,

Barska 13, 87-800 Włocławek

email: [mjonski@poczta.onet.pl](mailto:mjonski@poczta.onet.pl)

*Marcin Joński<sup>1</sup>, Jakub Joński<sup>2</sup>, Karolina Jońska<sup>3</sup>, Wojciech Drygas<sup>4,5</sup>, Kamil Mrówczyński<sup>6</sup>*

**DIAGNOSIS OF AN ATYPICAL FEVER IN A 55-YEAR-OLD MAN**

**DIAGNOSTYKA NIETYPOWEGO STANU GORĄCZKOWEGO U 55-LETNIEGO  
MĘŻCZYZNY**

<sup>1</sup>Vascular Diseases Clinic, Barska Diagnostic and Treatment Sp. z o.o., Poland  
Poradnia Chorób Naczyń, Centrum Diagnostyczno-Lecznicze Barska Sp. z o.o., Polska

<sup>2</sup>Ophthalmology Department, Bl. Fr. Jerzy Popiełuszko Provincial Specialist Hospital  
in Włocławek, Poland  
Oddział Okulistyczny, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. bł. ks. Jerzego Popiełuszki  
we Włocławku

<sup>3</sup>Primary Health Care Centre, Private Health Care Center Medical Clinic “Eskulap”  
in Włocławek, Poland  
Zakład Podstawowej Opieki Zdrowotnej, Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej  
Przychodnia Lekarska “Eskulap” we Włocławku

<sup>4</sup>World Institute of Family Health, Calisia University, Poland  
Światowy Instytut Zdrowia Rodziny, Uniwersytet Kaliski

<sup>5</sup>Department of Preventive Medicine, Medical University of Lodz, Poland  
Zakład Medycyny Zapobiegawczej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>6</sup>Department of Preventive Medicine, University Clinical Center in Gdańsk, Poland  
Zakład Medycyny Zapobiegawczej, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku

## STRESZCZENIE

**WPROWADZENIE.** Praca opisuje trudny diagnostycznie przypadek nawrotowej gorączki o nietypowym torze u 55 letniego mężczyzny. Autorzy zwracają uwagę na dużą trudność postawienia właściwego rozpoznania, wątpliwości i problemy związane z diagnostyką. Sugerują rozpoznanie brucelozy na podstawie wywiadu i przebiegu choroby występującej z gorączką o typie falującym, przerywanym i nocnym.

**CEL.** Celem pracy było przedstawienie nietypowego, trudnego diagnostycznie przypadku występowania napadowych stanów gorączkowych u 55-letniego mężczyzny.

**MATERIAŁ I METODY.** Przeprowadzono kompleksową diagnostykę, w tym badania laboratoryjne, obrazowe i konsultacje specjalistyczne. Analizie poddano historię medyczną pacjenta, badanie fizykalne oraz wyniki różnorodnych testów diagnostycznych.

**WYNIKI.** U pacjenta z nawracającymi epizodami gorączki wykryto zakażenie *Brucella* spp., które skutecznie leczono długotrwałą antybiotykoterapią. Diagnostyka obrazowa i laboratoryjna oraz konsultacje specjalistyczne pozwoliły wykluczyć inne potencjalne przyczyny objawów. Pacjent uzyskał trwałą poprawę po leczeniu.

**WNIOSKI.** Istnieje duże prawdopodobieństwo zakażenia pacjenta pałeczką *Brucella*. Trudności diagnostyczne, rzadkość choroby uznawanej za niewystępującą w Polsce nie pozwalają na szybką diagnostykę potwierdzającą lub wykluczającą zakażenie.

Autorzy pracy chcieli zwrócić uwagę na możliwość występowania choroby w Polsce. Uważają za bardzo prawdopodobne, że pałeczka brucelozy jest nadal obecna i może wywoływać przewlekłe, nierozpoznanane, nawracające stany gorączkowe. Na podstawie analizy przypadku Autorzy wskazują na możliwość częstszego występowania brucelozy w Polsce niż podają dane statystyczne.

**Słowa kluczowe:** bruceloza, opis przypadku, COVID-19, gorączka maltańska, zoonoza

## WSTĘP

Bruceloza jest bakteryjną chorobą odzwierzęcą powodowaną przez bakterie z rodzaju *Brucella*. Rezerwuarem bakterii są zwierzęta hodowlane (najczęściej kozy, owce, bydło) i dziko żyjące (sarny, jelenie, łosie, renifery, dziki, gryzonie, ssaki morskie) (1,2). Istnieje możliwość zakażenia przez spożycie surowego mięsa, niepasteryzowanego mleka zwierzęcego lub produktów wytwarzanych z niepasteryzowanego mleka.

Klinicznie bruceloza często objawia się niespecyficznymi objawami, takimi jak gorączka, nadmierne pocenie się, złe samopoczucie, bóle mięśni, bóle stawów, utrata apetytu, utrata masy ciała oraz powiększenie wątroby, śledziony i węzłów chłonnych. Choroba ma długotrwały i nawracający przebieg, często objawia się w wielu układach i narządach. Każdego roku odnotowuje się na świecie około 500 000 nowych przypadków – stanowi ona problem ogólnoswiatowy (3). Pomimo wysokiego wskaźnika wyleczeń, nawroty, przewlekłość, potencjalna śmiertelność i następstwa powodują, że bruceloza jest poważnym problemem zdrowia publicznego, szczególnie w krajach endemicznych (3,4). Częstość występowania brucelozy w Polsce jest niska, w latach 2020-2022 zarejestrowano jedynie 2 przypadki (5,6).

Najczęstszym powikłaniem brucelozy jest zajęcie układu kostno-stawowego, występujące u około 2–77% chorych, zwykle objawiające się zapaleniem stawów kręgosłupa, zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych i zapaleniem stawów obwodowych. U około 50% pacjentów z brucelozą obserwuje się hepatosplenomegalię i częste zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak ból brzucha, nudności i wymioty. Chociaż zajęcie układu oddechowego jest mniej powszechne, zgłaszano przypadki zapalenia płuc, zapalenia opłucnej czy wysięk opłucnowy. Poza tym, w około 2-20% przypadków występują infekcje męskiego układu moczowo-płciowego, objawiające się głównie jednostronnym zapaleniem najądrza oraz zapaleniem jąder. Kolejnym powikłaniem brucelozy jest zajęcie układu sercowo-naczyniowego i chociaż ogólny wskaźnik śmiertelności z powodu brucelozy wynosi około 1%, a częstość występowania brucelozowego zapalenia wsierdza jest mniejsza niż 2%, ponad 80% zgonów jest związanych z zapaleniem wsierdza. Ponadto bruceloza może być powikłana chorobą hematologiczną z niedokrwistością występującą w ostrej fazie u około 20–53% dzieci. Częstość występowania brucelozy z powikłaniami neurologicznymi wynosi około 0,5–25% i objawia się głównie zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych (7,8)

*Brucella* sp. jest patogenem wewnątrzkomórkowym, podczas infekcji przeżywa i namnaża się w makrofagach. Bakterie przystosowują się do kwaśnego pH, niskiego poziomu tlenu i niskiego poziomu składników odżywczych. Pałeczki z rodzaju *Brucella* wprowadzane są do organizmu gospodarza poprzez wdychanie, otarcia skóry, połknięcie lub przez błony

śluzowe. Istotną cechą pałeczek z rodzaju *Brucella* jest zdolność do przeżycia i namnażania się zarówno w komórkach fagocytarnych jak i nefagocytarnych. *Brucella* sp. nie wytwarza klasycznych czynników zjadliwości: egzotoksyn, cytolizyn, egzoenzymów, plazmidów, fimbrii i form lekoopornych (9). Głównymi czynnikami zjadliwości są: lipopolisacharyd (LPS), układ wydzielania T4SS i układ BvrR/BvrS, które umożliwiają interakcję z powierzchnią komórki gospodarza, tworzenie wczesnego, późnego BCV (wakuoli zawierającej pałeczki *Brucella*) oraz interakcję z siateczką śródplazmatyczną (ER), aby bakterie namnażać. Leczenie brucelozy opiera się na terapii dwulekowej, najczęściej stosowanymi połączeniami antybiotyków są: doksycyklina z ryfampicyną lub fluorochinolony z ryfampicyną (9,10).

### CEL PRACY

Celem pracy było przedstawienie nietypowego, trudnego diagnostycznie przypadku występowania napadowych stanów gorączkowych u 55-letniego mężczyzny. Na podstawie wywiadu i przebiegu toru gorączkowego autorzy sugerują możliwość zakażenia pacjenta pałeczkami z rodzaju *Brucella*. Na tej podstawie stawiają przypuszczenie o możliwym, częstszym występowaniu tej choroby w Polsce niż to podają statystyki (5).

### OPIS PRZYPADKU

55-letni mężczyzna, zamieszkały w centralnej Polsce skarżył się na nawracającą regularnie gorączkę do 38,5 °C co 3-4 tygodnie, szczególnie w nocy, trwającą 2-4 godzin z towarzyszącymi bardzo silnymi dreszczami. U pacjenta występowały silne bóle mięśniowo-stawowe połączone z osłabieniem. Dolegliwości te trwały tylko podczas ataków gorączki i utrzymywały się 24-48 godzin od wystąpienia pierwszych objawów. Za każdym razem występowały silne bóle pośladków i zlewne, cuchnące poty. Pacjent skarżył się na spowolnienie intelektualne, trudności z koncentracją, łatwą męczliwość.

Choroba rozpoczęła się po 2 miesiącach po przechorowania COVID-19 w lutym 2022. Przebieg COVID-19 nie wymagał zastosowania wysokoprzepływowej tlenoterapii. Pacjent leczony jest przewlekłe z powodu napadowego migotania przedsionków; przyjmuje Rywaroksaban 20 mg 1 raz na dobę, Propafenon 150 mg 3 razy dziennie, Bisoprolol 2,5 mg 1 raz dziennie.

Chory nie spożywał surowego mleka i nie miał kontaktu bezpośredniego ze zwierzętami. Pacjent jest lekarzem, diagnozował się sam i przy pomocy kolegów lekarzy. Początkowo przypuszczano, że objawy mogą być związane z przechorowaniem COVID-19.

Badanie fizykalne nie wykazywało odchyżeń od stanu prawidłowego. Powrót do normalnej aktywności następował w okresie wolnym od objawów choroby. W tym czasie pacjent powracał do wykonywania wszystkich czynności zawodowych i rekreacyjnych.

W okresie kilku dni po wystąpieniu objawów tych czynności nie był w stanie wykonywać.

Wdrożono poszerzoną diagnostykę wykluczając choroby reumatologiczne i hematologiczne.

Wykonano badania: morfologia z rozmazem – w początkowej fazie stwierdzono leukocytozę do  $16,6 \times 10^3 /\mu\text{L}$ , podczas kolejnego badania, wykonanego kilka dni później, wartość ta uległa obniżeniu do wartości referencyjnych. Hematokryt, hemoglobina, płytki krwi oraz liczba krwinek czerwonych – bez odchyżeń od stanu prawidłowego.

Proteinogram wykazał prawidłowy poziom białka całkowitego (68,9 g/l), obniżony poziom albumin (39,4 g/l) oraz wskaźnik A/G (1,34). Zauważono podwyższony poziom globulin gamma (20,1% i 13,8 g/l). Pozostałe frakcje białkowe (globuliny alfa-1, alfa-2, beta-1, beta-2) mieściły się w normie.

CRP przekraczało wartość 100 mg/l w trakcie występowania gorączki, a następnie, po jej ustąpieniu, ulegało normalizacji do wartości jednocyfrowej. Zanotowano jednorazowo obniżenie stężenia kwasu foliowego 3,48 ng/ml (zakres referencyjny: 3,89-26,80) i żelaza 33,5 ug/dl (zakres referencyjny: 59,0-158,0). Parametry te uległy poprawie po wprowadzeniu odpowiedniej suplementacji. Poziom transferyny i ferrytyny znajdowały się w zakresie wartości referencyjnych.

Poziom D-dimerów nie odbiegał od wartości prawidłowych, odnotowano nieznaczne wahania wskaźnika PT i APTT (pacjent przyjmuje na stałe Rivaroxaban 20 mg jeden raz na dobę z powodu napadowego migotanie przedsionków). Prokalcytonina CK, LDH, fosfataza alkaliczna, PSA, TSH, T3, T4 – poziomy znajdowały się w zakresie wartości referencyjnych. Badania w kierunku HCV, HIV, HBsAg dały wynik negatywny. Nie wykryto przeciwciał przeciwtrzcycowych, lipidogram wykazał poziom triglicerydów nieznacznie powyżej normy, próby wątrobowe i wskaźniki nerkowe pozostawały w zakresie wartości prawidłowych.

Uzyskano również wyniki ujemne badań w kierunku gruźlicy i kiły. Dodatkowo nie stwierdzono zarodźca malarii w rozmazie krwi pełnej, nie stwierdzono przeciwciał w klasie IgG przeciwko gliście ludzkiej metodą ELISA w surowicy. W kilkukrotnym badaniu kału na pasożyty uzyskano wynik ujemny.

Nie wykonano posiewu z krwi. Żadne laboratorium nie wyraziło zgody na przeprowadzenia badania posiewu z krwi w warunkach ambulatoryjnych.

Pacjent miał wykonany szereg testów w Klinice Reumatologii, których wyniki nie wykazały odchyżeń od wartości referencyjnych. Wykonano następujące badania:

przeciwciała przeciw proteinazie 3 (c-ANCA, PR-3), przeciwciała przeciw mieloperoksydazie (p-ANCA, MPO), przeciwciała przeciwjądrowe ANA, ANA/ENA BLOT, czynnik reumatoidalny – ujemne.

Odbyła się konsultacja hematologiczna i lekarzy chorób zakaźnych. Wykonano szczegółową diagnostykę chorób odzwierzęcych i koinfekcji, między innymi: przeciwciała IgG przeciw *Borrelia* sp. 4,2 RU/ml (norma poniżej 16), przeciwciała IgM przeciw *Borrelia* sp., Western-blot – wynik ujemny.

Wykazano obecność przeciwciał w klasie IgG metodą ELISA specyficznych dla antygeny pałeczek z rodzaju *Brucella* o mianie 1,71 (indeks pozytywności powyżej 1,1) (11). Odczyn aglutynacji Wrighta wykonano dopiero po 4 miesiącach poszukiwań przyczyny stanów gorączkowych uzyskując wynik ujemny (12).

Wśród badań dodatkowych bezpośrednio po pierwszych objawach wykonano badanie echokardiograficzne, stwierdzając nieznacznie podwyższoną ilość płynu w worku osierdziowym, który ustąpił w kolejnym badaniu wykonanym miesiąc później.

W tomografii komputerowa (KT) klatki piersiowej stwierdzono obszary zagęszczeń w segmencie 3 płuca lewego (PL) i w segmencie 2 płuca prawego (PP) oraz mniejsze w 9 segmencie PL i 5 segmencie PP oraz pasemkowate zwłóknienia opłucnej w zakresie segmentu 6 PL – prawdopodobnie po przebytych COVID-19.

KT jamy brzusznej, badanie USG jamy brzusznej, gruczołu krokowego nie wykazało odchyżeń od stanu prawidłowego. Jedynie w badaniu KT miednicy zobrazowano torbiele podkorowe w zakresie obu panewek w stawach biodrowych (obraz występujący w brucelozie).

W Doppler USG żył kończyn dolnych nie stwierdzono cech zakrzepicy, cech przewlekłej niewydolności żylniej ani stanów zapalnych w tkankach miękkich.

Pacjent nie wyraził zgody na pobranie płynu mózgowo-rdzeniowego oraz płynów stawowych w celu badań bakteriologicznych. Nie stwierdzono żadnych cech ropnia w obszarze jamy ustnej, nosogardzieli, klatki piersiowej, jamy brzusznej oraz miednicy.

Ponowna szczegółowa analiza retrospektywna wykazała, że pacjent w okresie rekonwalescencji po COVID-19 w kwietniu, korzystając z lepszego samopoczucia zaangażował się w prace we własnym ogródku warzywnym. Podczas prac wiosennych użył do nawożenia gleby obornika baraniego. Nie korzystał z rękawic ochronnych, a po otwarciu opakowania był narażony na opary, pył i kurz pochodzący z wnętrza opakowania z nawozem. Poza tym częstymi „gośćmi” na terenie uprawy były sarny z okolicznego lasu, których odchody znajdował często w miejscu prowadzonych upraw. Pacjent nie podróżował poza teren Polski przez ostatni rok.

Postawiono podejrzenie zakażenia pałeczką *Brucella* sp. Wdrożono leczenie: 6 tygodni kombinacją antybiotyków według zaleceń literaturowych: Ryfampicynę 1x 600 mg na dobę oraz Doxycylinę 2 x 100 mg per os oraz suplementację probiotykami (13).

Dolegliwości wystąpiły pomimo stosowanej antybiotykoterapii po tygodniu w formie napadu temperatury 38°C, dreszczy i złego samopoczucia. Podczas pozostałego czasu terapii objawy już nie powróciły.

Leczenie prowadzono przez okres 6 tygodni, następnie odstawiono leki. Pacjent odzyskał energię życiową, powrócił do aktywności fizycznej i normalnych zajęć. Po 4 tygodniach od zakończenia terapii wystąpił nawrót choroby trwający jak zawsze kilka godzin, z osłabieniem, bólami mięśniowymi, temperaturą i zlewnymi potami. Zdecydowano o ponownej terapii antybiotykowej w identycznym schemacie, którą prowadzono przez kolejne 4 tygodnie (14). Po tym okresie nastąpiła remisja choroby z jednorazowym incydem zapalenia stawu biodrowego z wysiękiem potwierdzonego w badaniu USG, które ustąpiło po leczeniu niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

Obecnie pacjent czuje się dobrze, uprawia sport, nie czuje się chory.

## DYSKUSJA

Zakażenie pałeczką *Brucella* sp., zwane gorączką maltańską, jest infekcją przebiegającą z nietypowym torem gorączkowym, bólami mięśniowymi, złym ogólnym samopoczuciem czyli niecharakterystycznymi objawami mogącymi odpowiadać wielu innym schorzeniom (7).

*Brucella* sp. jest patogenem wewnątrzkomórkowym, szczególnie niebezpiecznym dla zwierząt domowych. Jest ciekawym patogenem, ponieważ nie wytwarza klasycznych czynników zjadliwości (9). Infekcja jest złożona i wiąże się z nią wiele komplikacji – zakażenie *Brucella* sp. może wpływać na różne narządy i układy organizmu, co prowadzi do szerokiego spektrum objawów klinicznych i potencjalnych powikłań. Infekcja może prowadzić do zapalenia stawów, zapalenia wsierdza, czy neurobrucelozy, co podkreśla potencjalną powagę zakażenia *Brucella* sp. (7). Częstość jej występowania zwiększa się w obszarach, gdzie występują zwierzęta będące rezerwuarem bakterii z rodzaju *Brucella*. Dotyczy to krajów Północnej Afryki, Bliskiego Wschodu oraz południowej Europy (7) Qreshi). Odnotowano również przypadki zachorowań w Irlandii i na południu Wielkiej Brytanii (15). W Polsce zarejestrowano w ostatnich latach jedynie pojedyncze przypadki (5,6).

Dlaczego postawiono rozpoznanie brucelozy? Bruceloza może przebiegać i być rozpoznana mimo negatywnych testów serologicznych. Odczyn Wrighta może być ujemny w postaci przewlekłej tej choroby (16-18). Pacjent miał dwukrotnie stwierdzone podwyższenie



miana przeciwciał w klasie IgG przeciwko pałeczkom *Brucella* sp. Badania w kierunku innych chorób przebiegających z gorączką były negatywne. Choroba cechuje się występowaniem nawrotów mimo prawidłowego leczenia. Związane jest to z cyklem rozwojowym i budową samej komórki bakterii (9). Wywiad i przebieg choroby w bardzo istotny sposób odpowiadał opisanym w literaturze przypadkom. Wreszcie celowana antybiotykoterapia okazała się skuteczna.

Możliwe, że pacjent zakaził się przez inhalację lub kontaminację doustną pałeczkami *Brucella* sp. pochodzącymi z opakowania z nawozem baranim z lokalnego sieciowego sklepu ogrodniczego (Powiatowa Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna wszczęła postępowanie wyjaśniające). Istnieje więc ryzyko podobnych infekcji u innych osób na tym terenie jak i ogólnie w Polsce.

Brak większej liczby zarejestrowanych przypadków może być efektem braku doświadczenia wśród lekarzy w Polsce w rozpoznawaniu tej choroby – przez długie lata uważanej za wygasłą, w związku z wyeliminowaniem jej u zwierząt hodowlanych w Polsce (19). Skutkiem tego liczba wykrywanych przypadków tej choroby w naszym kraju może okazać się niedoszacowana.

Występowanie jej jest potwierdzone i dość wysokie w świecie (500 tys. wykrywanych przypadków rocznie), w Polsce jest to 1 przypadek rocznie (3,5,6,15). Nieliczne ośrodki dysponują odpowiednimi testami.

Ciekawostką jest fakt, że po zakończeniu leczenia i wyzdrowieniu, pacjent zadał pytanie sztucznej inteligencji podając swoje objawy. Uzyskał na pierwszym miejscu odpowiedź – bruceloza.

## WNIOSKI

Przyczyną objawów u opisanego pacjenta z dużym prawdopodobieństwem było zakażenie pałeczką brucelozy. Trudności diagnostyczne, rzadkość choroby uznawanej za nieobecną w Polsce nie pozwalają na szybką diagnostykę potwierdzającą lub wykluczającą zakażenie.

Autorzy pracy chcieli zwrócić uwagę na możliwość częstszego występowania choroby w Polsce. Uważają za bardzo prawdopodobne, że pałeczka brucelozy jest nadal obecna i może wywoływać przewlekłe, nierozpoznanne, nawracające stany gorączkowe. Autorzy na podstawie analizy przypadku przypuszczają, że właściwym byłoby zwrócenie większej uwagi na możliwość częstszego występowania tej bakterii w Polsce niż podają dane statystyczne.

## PIŚMIENNICTWO

1. mp.pl. Bruceloza. Dr n. med. Anna Parfieniuk-Kowerda, Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku. Available at: <https://www.mp.pl/pacjent/choroby-zakazne/choroby/zakazenia-bakteryjne/161898,bruceloza>
2. Byndloss MX, Tsolis RM. Brucella spp. virulence factors and immunity. *Annu Rev Anim Biosci.* 2016; 4:111 - 127.
3. Khoshnood S, Pakzad R, Koupaei M, Shirani M, Araghi A, Irani GM, et al. Prevalence, diagnosis, and manifestations of brucellosis: A systematic review and meta-analysis. *Front Vet Sci.* 2022 Dec 22;9:976215. doi: 10.3389/fvets.2022.976215
4. Boschiroli ML, Foulongne V, O' Callaghan D. Brucellosis: a worldwide zoonosis. *Curr Opin Microbiol.* 2011;4:58 - 64.
5. Infectious Diseases and Poisonings in Poland in 2022. Bulletin of the National Institute of Public Health NIH - National Research Institute and Chief Sanitary Inspectorate: Warszawa, 2023. Available at: [http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2022/Ch\\_2022.pdf](http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2022/Ch_2022.pdf)
6. Infectious Diseases and Poisonings in Poland in 2021. Bulletin of the National Institute of Public Health NIH - National Research Institute and Chief Sanitary Inspectorate: Warszawa, 2022. Available at: [http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2021/Ch\\_2021.pdf](http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2021/Ch_2021.pdf)
7. Qureshi KA, Parvez A, Fahmy NA, Abdel Hady BH, Kumar S, Ganguly A, et al. Brucellosis: epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment-a comprehensive review. *Ann Med.* 2023;55(2):2295398. doi: 10.1080/07853890.2023.2295398
8. Jin M, Fan Z, Gao R, Li X, Gao Z, Wang Z. Research progress on complications of Brucellosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023 Mar 31;13:1136674. doi: 10.3389/fcimb.2023.1136674
9. Głowacka P, Żakowska D, Naylor K, Niemcewicz M, Bielawska-Drózd A. Brucella - Virulence Factors, Pathogenesis and Treatment. *Pol J Microbiol.* 2018 Jun 30;67(2):151-161. doi: 10.21307/pjm-2018-029
10. Bruceloza - czy nadal niebezpieczna. Monika Dłużewska spec. zdrowia publicznego, epidemiolog. Available at: <https://serwiszoz.pl/procedury-ograniczajace/bruceloza-czy-nadal-niebezpieczna-7682.html>
11. Centrum Medyczne Wielkoszyński. <https://wielkoszynski.pl/choroby/brucelloza/>
12. Bruceloza odczyn aglutynacyjny Wrighta (OA) <https://diag.pl/sklep/badania/bruceloza-odczyn-aglutynacyjny-wrighta-oa/>
13. Yang ML, Wang JY, Zong XY, Guan L, Li HZ, Xiong YB, et al. Treatment Outcomes in COVID-19 Patients with Brucellosis: Case Series in Heilongjiang and Systematic

Review of Literature. Biomed Environ Sci. 2023 Oct 20;36(10):930-939. doi: 10.3967/bes2023.035.

14. Skalsky K, Yahav D, Bishara J, Pitlik S, Leibovici L, Paul M. Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2008;336(7646):701 – 704
15. European Food Safety Authority (EFSA); European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). The European Union One Health 2022 Zoonoses Report. *EFSA J*. 2023 Dec 12;21(12):e8442. doi: 10.2903/j.efsa.2023.8442
16. Naha K, Dasari S, Pandit V, Seshadri S. A rare case of seronegative culture--proven infection with *Brucella suis*. *Australas Med J*. 2012;5(7):340-3. doi: 10.4066/AMJ.2012.1177. Epub 2012 Jul 31.
17. Papadopoulos VE, Patas K, Tountopoulou A, Velonakis G, Boufidou F, Chatzipanagiotou S, et al. Seronegative neurobrucellosis – do we need new neurobrucellosis criteria? *Int J Infect Dis*. 2021 Oct;111:124-126. doi: 10.1016/j.ijid.2021.08.038.
18. Çelik, A.D., Yulugkural, Z., Kilincer, C. et al. Negative serology: could exclude the diagnosis of brucellosis?. *Rheumatol Int* 32, 2547 – 2549 (2012). <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1453-y>
19. Rozporządzenie wykonawcze Komisji (UE) 2021/620 z dnia 15 kwietnia 2021 r. ustanawiające przepisy dotyczące stosowania rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/429 w odniesieniu do zatwierdzania statusu obszaru wolnego od choroby i statusu obszaru nieobjętego szczepieniami niektórych państw członkowskich lub ich stref lub kompartmentów w przypadku niektórych chorób umieszczonych w wykazie oraz zatwierdzania programów likwidacji tych chorób umieszczonych w wykazie. Dostęp: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/pl/TXT/?uri=CELEX%3A32021R0620>

**Received:** 28.02.2024

**Accepted for publication:** 12.07.2024

Otrzymano: 28.02.2024

Zaakceptowano do publikacji: 12.07.2024

**Address for correspondence:**

Adres do korespondencji:

Marcin Joński

Poradnia Chorób Naczyń, Centrum Diagnostyczno-Lecznicze Barska Sp. z o. o.,

Barska 13, 87-800 Włocławek

email: [mjonski@poczta.onet.pl](mailto:mjonski@poczta.onet.pl)