

## Neurobrucelosis

### Neurobrucellosis

José Huamán-Muñante<sup>1</sup>,  
Víctor Valencia-Caballero<sup>1</sup>, Luis Arangüena<sup>1</sup>,  
Sharon Vera-Chaupijulca<sup>2</sup>

Huamán-Muñante J, Valencia-Caballero V, Arangüena L, Vera-Chaupijulca S. Neurobrucellosis. Rev Soc Peru Med Interna. 2020;33(4): 183-186. <https://doi.org/10.36393/spmi.v33i4.569>

#### RESUMEN

La brucelosis es un problema de salud pública debido a la no pasteurización de productos lácteos, siendo neurobrucelosis (NB) la presentación menos frecuente y con mayor mortalidad. Mostramos el caso de una mujer de 85 años que presentó fiebre, cefalea y trastorno de conciencia. El examen físico evidenció alteración motora. Las aglutinaciones en suero y test Rosa de Bengala resultaron positivos. La resonancia magnética cerebral mostró lesiones isquémicas probablemente asociadas a vasculitis en puente, bulbo y hemisferios cerebelosos. La paciente no presentó mejoría con terapia antibiótica y falleció. Resaltamos la importancia de sospechar de NB en todo paciente febril con síntomas neurológicos, en un área endémica como la nuestra, para la detección temprana y tratamiento oportuno que disminuya la morbilidad y mortalidad.

Palabras clave: *Brucella melitensis*, neurobrucelosis, isquemia (fuente: DeCS Bireme).

#### ABSTRACT

*Brucellosis is a public health problem due to non-pasteurization of dairy products, with neurobrucellosis (NB) being the least common and most lethal presentation. We show the case of an 85-year-old woman who developed fever, headache and consciousness alteration. The physical examination showed motor disturbance. Serum agglutination and Bengal Rose tests were positive. Brain MRI showed ischemic lesions likely associated with vasculitis in pons, medulla oblongata and cerebellar hemispheres. The patient showed no improvement with antibiotic therapy and passed away. We emphasize the importance of suspecting NB in every febrile patient with neurological symptoms, in an endemic area like ours, for early detection and timely treatment that decreases morbidity and mortality.*

Key words: *Brucella melitensis*, neurobrucellosis, ischemia (source: MeSH NLM).

#### INTRODUCCIÓN

La brucelosis es una de las zoonosis más frecuentes y está producida por microorganismos del género *Brucella* del que se reconocen 9 especies distintas, comprometiendo a diferentes órganos, de los cuales el osteoarticular es el más frecuente, seguido del genital, digestivo y sistema nervioso central (SNC).<sup>1</sup> Afecta aproximadamente a 500 000 personas anualmente y la incidencia varía entre 0,5-25,0%.<sup>2,3</sup> Se considera una enfermedad reemergente y desatendida, constituyendo una causa importante de pérdidas económicas y representa un problema de salud pública en la cuenca mediterránea, América del Sur y Central, Europa del Este, Asia, África, el Caribe y Oriente Medio.<sup>4</sup>

La brucelosis en el Perú ocupa el 12do. lugar de enfermedades transmisibles, y en los últimos años se registraron cerca de 2 000 casos por año. Así mismo, está circunscrito a Lima y Callao, donde se registran el 95% de los casos notificados en el país y en donde continúa la costumbre ancestral de consumir queso fresco de cabra sin pasteurizar.<sup>5</sup>

La brúcela, al ingresar, invade el sistema reticuloendotelial llegando al torrente sanguíneo, causando bacteriemia y afectando el SNC directamente con la infección de células

1 Médico internista. Departamento de medicina Interna, Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú.

2 Médico residente. Departamento de medicina Interna, Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú.



endoteliales de la barrera hematoencefálica (BHE) o usando células fagocíticas con la vía del “modelo caballo de Troya”. Una vez dentro, produce una endotoxina que genera la liberación de citoquinas y activación de linfocitos citotóxicos, los cuales juegan un papel inmunopatogénico. Además, moléculas semejantes a las ganglioides expresadas en la superficie de *Brucella mellitensis* inducen anticuerpos contra los gangliósidos de la membrana 1 (GM1), lo que resulta en debilidad flácida de extremidades y síntomas similares a la ataxia.<sup>2</sup>

La afectación del SNC podría presentar complicaciones graves, siendo la presentación clínica bastante heterogénea, que incluiría: meningoencefalitis, mielitis periférica, neuropatías craneales, hemorragia intracraneal y subaracnoidea, y manifestaciones psiquiátricas.<sup>2</sup>

Presentamos este caso con la finalidad de promover la sospecha clínica de brucelosis en todo paciente con manifestaciones neurológicas focales o inespecíficas, facilitando su identificación temprana y tratamiento oportuno.

#### REPORTE DEL CASO

Mujer de 85 años con antecedente de hipertensión arterial, proveniente de la ciudad de Lima y consumidora de queso fresco. Quince días antes de acudir por emergencia y ser hospitalizada, presentó un cuadro caracterizado por cefalea parietotemporal de leve intensidad y de tipo hincada. Luego de dos días, la cefalea se tornó en holocraneana y de moderada intensidad, asociado a náuseas y vómitos. Siete días antes de su ingreso presentó alucinaciones visuales y lenguaje incoherente; y, dos días después cursó somnolencia, bradialia, debilidad de miembros inferiores e incapacidad para la bipedestación. El día de su ingreso al hospital presentó afasia.

Al examen físico presentó T 38,5 °C, Escala de Glasgow: 9/15 (AO 4, RV1, RM 4), pupilas isocóricas y fotorreactivas; fuerza muscular: cuadriparesia (2+/5+), hiperreflexia generalizada, signo de Babinski positivo bilateral.

Durante su estadía en emergencia la paciente se complicó con neumonía aspirativa, recibiendo tratamiento antibiótico (ceftriaxona y clindamicina).

Los análisis de laboratorio mostraron hemograma con 10 560 leucocitos/mm<sup>3</sup> con bastones 2%. VSG 31 mm/h. Glucosa 142 mg/dl, urea 59 mg/dl, creatinina 1,03 mg/dl.

PCR 10,26 mg/dl. Aglutinaciones en tubo (AT) para brucela 1/200, Rosa de Bengala positivo, 2-mercaptoetanol/fenómeno de zona negativo, hemocultivo negativo, LCR normal, cultivo de LCR y mielocultivo para brucela negativos.

La resonancia magnética (RM) mostró en T2 y FLAIR alteraciones difusas de la señal en la sustancia blanca en ambos hemisferios cerebelosos, tronco encefálico y tálamo izquierdo, las cuales restringen a la difusión (Figuras 1-3).

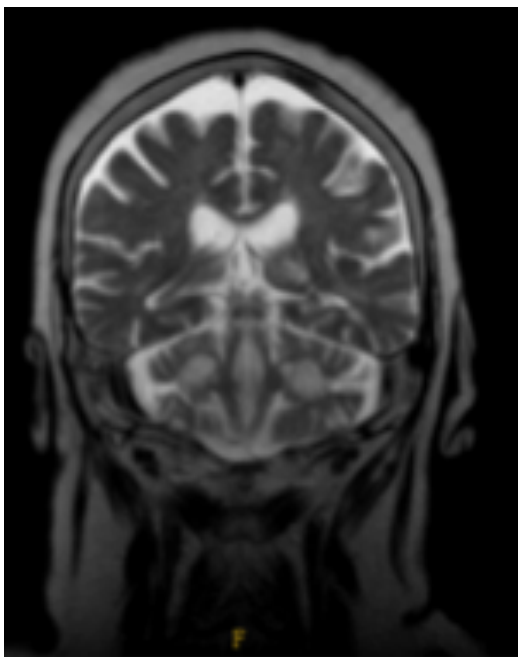


Figura 1. Coronal T2. Imágenes hiperintensas en la sustancia blanca del tálamo izquierdo y hemisferios cerebelosos.

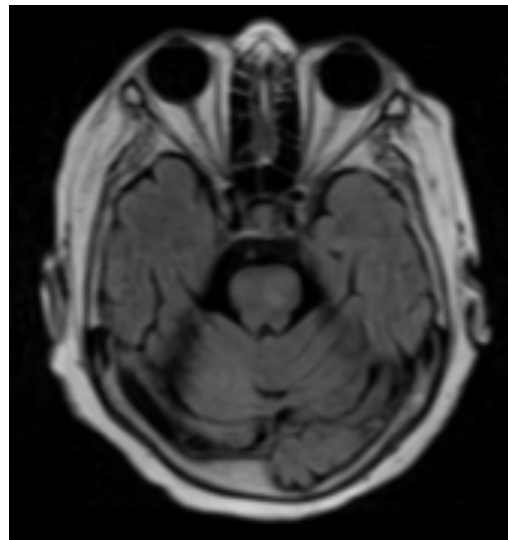


Figura 2. Axial Flair. Imágenes intensas en la protuberancia.

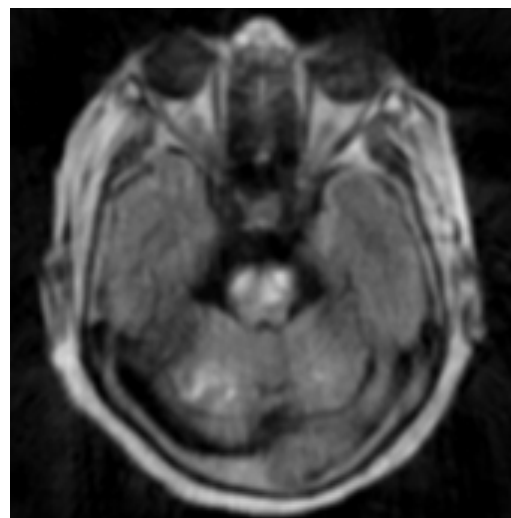


Figura 3. Axial difusión. Hiperintensidad en la protuberancia y hemisferios cerebelosos.

Tabla 1. Características clínicas de neurobrucelosis

Hallazgos Neurológicos	Porcentaje
fiebre y Cefalea	51
Irritación meníngea	37
Afectación de nervios craneales	19
Confusión	18
Alteración de la sensibilidad	12
Isquemia	7,5
Polineuropatía/radiculopatía	7
Abcesos del SNC y coma	3
Ataxia	1

Tomado de: Gul HC et al. Overview of neurobrucellosis: a pooled analysis of 187 cases. *Int J Infect Dis.* 2009;13(6): 339-43.

Con el diagnóstico de neurobrucelosis se inició terapia triple, de acuerdo a los estándares específicos, incluyendo: doxiciclina, rifampicina y ceftriaxona.

Durante los días de hospitalización, la paciente permaneció con fiebre ondulante, continuó con el trastorno de conciencia, fluctuando entre vigilia y somnolencia, al estímulo doloroso no hubo movimiento de extremidades y persistió afásica.

Así mismo, se excluyó otras causas de enfermedad, incluyendo las vasculares y cardiacas; así, un ecocardiograma fue normal, con fracción de eyección conservada (61%).

Otros estudios realizados como el electroencefalograma (EEG), reveló enlentecimiento difuso de la actividad de fondo. El informe anatomopatológico del aspirado de médula ósea evidenció la presencia de un granuloma aislado.

Por la severidad del cuadro clínico, en el día cuarenta de hospitalización presentó un estado epiléptico, complicándose con neumonía aspirativa y falleciendo horas después.

## DISCUSIÓN

La neurobrucelosis es una complicación rara pero importante que se puede observar en todas las etapas de la enfermedad, siendo reportada la relación mujer/varón muy alta (5:1) y la vía de transmisión más frecuente es el consumo de queso fresco no pasteurizado (85%), como en nuestro caso.<sup>5</sup>

Las manifestaciones clínicas incluyen fiebre, cefalea, sudoración, pérdida de peso y las manifestaciones neurológicas pueden ser edema de papila, convulsiones, confusión y meningitis linfocítica, siendo esta última la forma clínica más frecuente que se presenta en el 50% de los casos.<sup>6</sup>

Dentro de las complicaciones vasculares, la brucela puede causar vasculitis, que se produce en los vasos cerebrales de cualquier tamaño y de localización diversa, provocando

infartos, pequeñas hemorragias o trombosis venosas.<sup>6</sup>

Un estudio reportó síntomas de cefalea (85%), cambios en el comportamiento (60%), pérdida de audición (19%), rigidez de nuca (17%), confusión (10%), disartria (6%) y ataxia (4%).<sup>7</sup> El cuadro clínico de nuestra paciente fue compatible en mayor parte con estos síntomas.

Otro estudio concluyó que las presentaciones neurológicas más frecuentes fueron cefalea (57%), irritación meníngea (37%), alteración de los nervios craneales (19%), deterioro de la conciencia (18%), dificultad para la marcha (17%), convulsiones (8%), polineuropatía (7%) y *stroke* (3%).<sup>8</sup> Ver tabla 1. Similares hallazgos neurológicos fueron presentados por nuestra paciente.

El diagnóstico de NB es complejo, ya que puede imitar todas las enfermedades neurológicas y evolucionar de modo agudo o crónico<sup>11</sup>, por lo cual se realiza el diagnóstico con uno de los siguientes criterios:

- Presencia de síntomas y signos sospechosos de NB,
- Cultivo bacteriano positivo o pruebas serológicas en sangre (Rosa de Bengala positiva, AT sérico y/o test de Coombs  $\geq 1/160$ ) o en LCR (Rosa de Bengala positiva, AT y/o test de Coombs cualquier título) o cultivo de médula ósea positivo,
- LCR (leucocitos  $>5/mm^3$ , proteína  $> 45$  mg/dl y relación
- LCR/suero de glucosa  $<0,4$ ),
- Hallazgos de TC craneal o RMN compatibles.<sup>2,7</sup>

La prueba de Coombs es más sensible en comparación con aglutinación en tubo estándar (Coombs 96,1% vs ATS 88,2%).<sup>8</sup> Así mismo, otro estudio concluyó que la sensibilidad del test de Coombs fue 94% y la especificidad 96%.<sup>7</sup>

En nuestro caso, la NB fue diagnosticada por AT y Rosa de Bengala en suero que fueron positivas, así como también por hallazgos en la RM. No fue posible el diagnóstico en LCR por títulos bajos de AT, lo cual se asocia a mayor permeabilidad de la BHE a inmunoglobulinas o las producidas localmente como respuesta a agentes infecciosos o autoantígenos.<sup>7</sup> Además, la baja tasa de crecimiento en cultivos se asocia al uso de antibióticos antes del diagnóstico de NB<sup>9</sup>, como debió ser el caso de nuestra paciente que estuvo con tratamiento antibiótico previo.

La RM es el estudio radiológico de elección, en la cual se plantea cuatro categorías en NB: a. normal, b. inflamación, c. cambios en la sustancia blanca (extensas anomalías que afectan tanto a la región de las fibras arqueadas como periventricular, y un patrón de aspecto desmielinizante focal) y d. cambios vasculares.<sup>9,10</sup>

Un estudio describió nueve casos de *stroke* y cambios en la sustancia blanca (SB)<sup>3</sup>, similar a los hallazgos en la RM de nuestra paciente.

También se ha reportado que el compromiso vasculítico ocasionó isquemia, pequeñas hemorragias e incluso compromiso venoso; siendo detectadas en T2 y muy en particular en FLAIR y difusión como en nuestro caso a nivel talámico, tronco cerebral y cerebeloso.<sup>6</sup>



Otro estudio halló en la RMN cambios más frecuentes compatibles con meningitis (30,5%), meningoencefalitis (27,4%) y desmielinizante (25,3)<sup>10</sup>, los que difieren de nuestro caso, siendo los hallazgos encontrados relacionados al compromiso vascular.

Debido al riesgo de discapacidad y mortalidad, las guías consideran hasta seis meses de tratamiento con doxiciclina, rifampicina y ceftriaxona.<sup>6</sup>

El pronóstico es variable de acuerdo a la presentación clínica, en nuestro caso se consideró desfavorable por las lesiones graves que se evidenciaron, no llegando a cumplir el tiempo establecido del tratamiento debido al estado epiléptico y posterior neumonía aspirativa que contribuyeron al deterioro clínico que la llevó a la muerte. En conclusión, es importante sospechar en áreas endémicas como la nuestra y ante cualquier paciente febril con síntomas neurológicos, la infección por *Brucella*, de esta manera se podrá realizar el diagnóstico temprano e inicio del tratamiento oportuno que permitirá reducir el riesgo de mortalidad. Se necesita hacer estudios en nuestro medio de la prevalencia del cuadro clínico variable que nos permita conocer la realidad de la presentación de esta grave enfermedad como también la notificación de la misma.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Georgios P, Nikolaos A, Mile B, Epameinondas T. Brucellosis. *N Engl J Med*. 2005; 352:2325-36.
2. Dreshaj S, Shala N, Dreshaj G, Naser R, Ponosheci Y. Clinical Manifestations in 82 Neurobrucellosis Patients from Kosovo. *Mater Sociomed*. 2016; 28 (6): 408-411. doi: 10.5455/msm.2016.28.408-411
3. Aydin S, Halicioglu S, Sirmatel F, Yildiz M, Yildiz N, Yildiz S. Vasculitis and neurobrucellosis: Evaluation of nine cases using radiologic findings. *Brain Behav*. 2018; 8(4): 1-11. doi: 10.1002/brb3.947
4. Zheng N, Wang W, Zhang JT, Long S, Jiang J, XuSheng H, et al. Neurobrucellosis. *International Journal of Neuroscience*. 2018; 128 (1): 55-62. doi.org/10.1080/00207454.2017.1363747
5. Navarro A, Bustamante J, Guillén A. Estrategias de prevención y control de la brucelosis humana en el Perú. INS. 2005.
6. Osman K, Cem C. Neurobrucellosis. *Neuroimag Clin N Am*. 2011 (21): 927-937. doi:10.1016/j.nic.2011.07.008.
7. Guven T, Ugurlu K, Onder Ergonul, Kocagul A, Eren S, Comoglu S et al. Neurobrucellosis: Clinical and Diagnostic Features. *Clinical Infections Diseases*. 2013; 56: 1407-12
8. Gul H, Erdem H, Bek S. Overview of neurobrucellosis: a pooled analysis of 187 cases. *Int J Infect Dis*. 2009; 13(6): 339-43. doi:10.1016/j.ijid.2009.02.015.
9. Suda K, Fazilet D, Kubilay Y, Mahmut K. Review of 17 cases of neurobrucellosis: clinical manifestations, diagnosis, and management. *Arch Iran Med*. 2012; 15 (8): 491 – 494.
10. Changqin J, Lianfang S, Qiang F, Wei F, Ruisheng J, Wanwei Z, et al. MRI features and categories of neurobrucellosis: A pooled review. *Rad Infect Dis*. 2018; 5 (1): 1-6.

## CORRESPONDENCIA

Sharon Vera-Chaupijulca  
Sharon\_19\_16@hotmail.com

Conflicto de interés: Ninguno, según los autores.  
Financiamiento: Por los autores.

Fecha de recepción: 11-11-2020.  
Fecha de aceptación: 30-11-2020.