

Presentación aguda de neurobrucelosis en un paciente pediátrico. Reporte de un caso

José Luis Granados González*,
César Adrián Martínez Longoria**,
Inti Ernesto Bocanegra Cedillo*.

Acute neurobrucellosis in a pediatric patient. Case report

Fecha de aceptación: agosto 2009

Resumen

La neurobrucelosis tiene en la población pediátrica una variedad clínica extensa. Presentamos a una paciente con síndrome meníngeo, deterioro neurológico y exámenes de laboratorio confirmatorios de neurobrucelosis, a la cual se le administró triple terapia antibiótica con buenos resultados.

Con un tratamiento adecuado el pronóstico en niños es bueno. Sugerimos que se descarte dicha enfermedad en áreas endémicas con pacientes que presenten déficit neurológico de origen indeterminado, a pesar de no tener historia de exposición al microorganismo.

Palabras clave: *Brucella spp, meningitis, neurobrucellosis*

Abstract

Neurobrucellosis in children adopts varied clinical presentations. We present a patient with meningeal syndrome, neurological deterioration and laboratory tests that confirm neurobrucellosis. Triple antibiotic therapy was given with good outcome. Prognosis is good in children with adequate treatment. We suggest that in endemic areas the disease be ruled out in patients with neurological deficits of undetermined origin even if the patient has no previous history of exposure.

Keywords: *Brucella spp, meningitis, neurobrucellosis*

Introducción

La brucelosis es una antropozoonosis de distribución mundial, endémica en muchas áreas del mundo, como Medio Oriente, India, México, América Central y del Sur.¹ En México, la seroprevalencia va de 0.24 a 13.5%, con una estimación nacional de 3.42%;² de 1990 a 2000 se registraron más de 37 000 casos. La tasa de mortalidad es de 0.04 por cada 100 000 habitantes. Por fortuna, la cantidad acumulada de casos de 1990 a 2000 descendió de 4 000 a 2 000, así como el índice de morbilidad.³

La enfermedad se adquiere por consumo de productos lácteos no pasteurizados,^{4,5} carne de un animal infectado o por contacto directo con ellos.¹ La transmisión puede ser

también por vía cutánea, por mucosas o por inhalación. El género *Brucella* está formado por un grupo de bacilos Gram negativos de crecimiento lento, capaces de reproducirse en las células del sistema mononuclear-fagocítico, lo que determina una elevada frecuencia de infecciones crónicas y de recidivas.¹ Existen tres especies responsables de la brucelosis humana: *B. abortus*, *B. melitensis* y *B. suis*, la segunda de las cuales es la responsable de la gran mayoría de los casos y, además, de los de mayor gravedad.¹ La neurobrucelosis es el conjunto de complicaciones neurológicas precoces o tardías debidas a *Brucella spp*.

*Residente de Pediatría

**Infectólogo Pediatra y Profesor Adscrito

Departamento de Pediatría del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León.

Correspondencia

Dr. José Luis Granados González,

Departamento de Pediatría del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Universidad Autónoma de Nuevo León Madero y Gonzalitos s/n, Mitras, Centro, Monterrey, N.L., C.P. 64460, México

Teléfono/fax: 52 (81) 83-46-99-59 / (81) 83-48-98-65

Correo electrónico: luisgranadosglz@yahoo.com / ceadml@hotmail.com

Presentación de caso

Paciente de 7 años de edad, originaria de San Luis Potosí, sin antecedentes de importancia. Inició su padecimiento al presentar cefalea universal intensa sin ningún deterioro neurológico, acompañada de vómito gástrico en múltiples ocasiones de tres días de evolución. Acudió a la unidad de salud de su localidad, en donde se le diagnosticó gastroenteritis aguda probablemente infecciosa y deshidratación moderada. Los exámenes de laboratorio reportaron reacciones febriles con una titulación positiva para *Brucella* 1:320 y prueba de rosa de bengala positiva, por lo que se manejó intrahospitalariamente mediante terapia de antibióticos con rifampicina y trimetoprim-sulfametoxazol, además de antipiréticos durante tres días, por decisión y criterio del médico tratante.

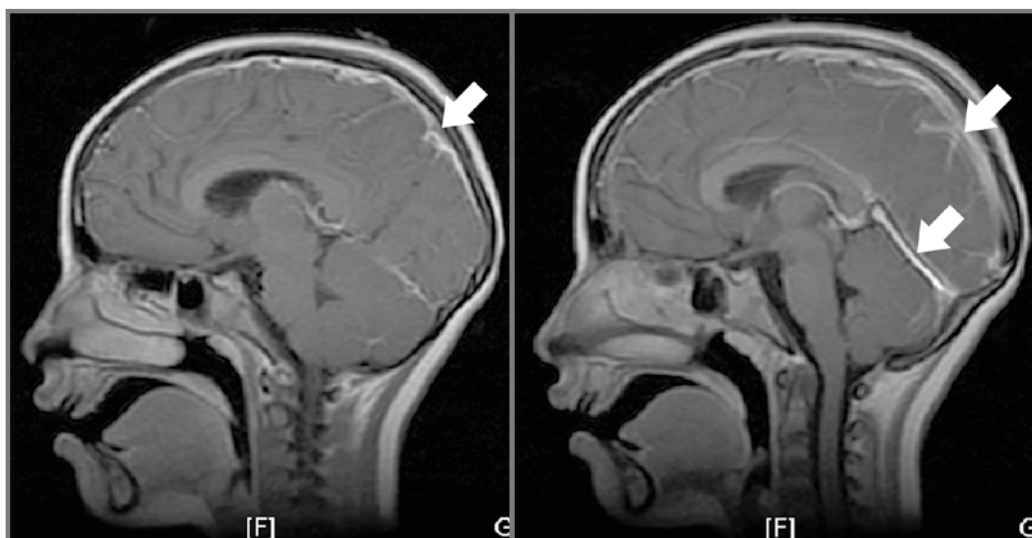
En este momento se le interrogó de nuevo respecto de su padecimiento, pero fueron negativos los antecedentes de exposición a *Brucella*. Se egresó en buen estado general y con seguimiento médico, pero reingresó a las 24 horas con deterioro neurológico, Glasgow de 11 puntos, estuporosa, con debilidad generalizada, pupilas con reflejo fotomotor disminuido, y síndrome meníngeo y encefálico.

Se trasladó entonces a nuestro hospital, con signos vitales de frecuencia cardíaca 100 x', respiratoria 18 x', tensión arterial 100/70, temperatura de 37.2 °C, hepatomegalia de 3 cm debajo de reborde costal derecho, con disminución del estado de conciencia, periodos de irritabi-

lidad y somnolencia, Glasgow de 13, isocoria y respuesta lenta a la luz, signo de Kerning y Brudzinsky positivo, y Babinsky presente. Los exámenes de laboratorio y gabinete reportaron trombocitopenia de 90 000, prolongación de tiempos de coagulación (protrombina y tromboplastina) y pruebas de función hepática con elevación de transaminasas al doble del valor normal. Se confirmaron las reacciones febriles con titulación sérica positiva para *Brucella* 1:1600 y anticuerpos IgG e IgM para *Brucella* positivos en líquido cefalorraquídeo (LCR), pleocitosis de 93 leucocitos/mm³ con predominio mononuclear, hiperproteorraquia de 245 mg/dL y glucosa de 31 mg/dL. El hemocultivo fue positivo para *Brucella spp.* La tomografía axial computada de cráneo no reportó alteraciones y el electroencefalograma presentó un foco de actividad de características comiciales en la región parieto-temporal derecha, con datos anormales del ritmo compatibles con alteraciones metabólicas. La resonancia magnética de cráneo contrastada reveló una importante captación de contraste en el nivel meníngeo, compatible con un proceso inflamatorio en este nivel (figura 1).

Se inició terapia de antibióticos con doxiciclina, rifampicina y gentamicina intravenosa por ocho semanas, así como manejo antiedema cerebral de tres a cuatro días, todo intrahospitalariamente. A su egreso, continuó con doxiciclina y rifampicina por dos meses más sin secuelas neurológicas y con un electroencefalograma de control normal.

Figura 1



Resonancia magnética de cerebro con la técnica fast spin echo, en imágenes dependientes de T1 y T2 con secuencia flair, así como T1 posterior a la administración de material de contraste intravenoso (gadolinium); se realizaron cortes axiales, sagitales y coronales. Estas imágenes corresponden al estudio contrastado T1 en cortes sagitales, donde se observa una importante captación meníngeo en relación con datos de meningitis en el nivel del lóbulo parieto-occipital y tentorio cerebeloso como señalan las flechas.

Discusión

No es fácil establecer la verdadera frecuencia de la neurobrucelosis debido a la dificultad para diagnosticarla, pero

en diversas series oscila entre 2 y 18% de los casos de brucelosis, y en algunos reportes, de 0.5 a 25%.^{1,6,7} Ocupa

el tercer lugar en las complicaciones generales de la brucelosis, con una alta morbimortalidad. Las manifestaciones neurológicas son variadas y llegan a ser agudas durante la fase de bacteremia; sin embargo, aparecen con mayor frecuencia de forma tardía, en ocasiones con un curso subclínico, meses o años después del contacto con el microorganismo. La más frecuente es la meningitis, en 50% de los casos.

Nuestra paciente presentó el cuadro de neurobrucelosis en una fase aguda, situación poco común, lo que otorga relevancia al reporte de este caso.

La variedad clínica es amplia, como meningoencefalitis, hemorragia intracerebral, hipertensión intracraneal benigna, neuritis óptica, aracnoiditis, polirradiculoneuritis o mielitis. Presentaciones menos comunes son los granulomas en regiones selar y supraselar y en la médula espinal, así como abscesos espinales o intracraneales. En ocasiones puede no existir síntoma ni signo alguno, o ser muy sutil, y presentarse con más frecuencia en niños,⁸ en quienes la variedad aguda es la más común.

Manifestaciones menos frecuentes son la ataxia cerebelosa,⁹ alteraciones psiquiátricas (cambios conductuales y emocionales, confusión),⁴ síndrome meníngeo, datos de hemorragia o infarto cerebral, daño a los VI, VII y VIII pares craneales, papiledema, neuropatía óptica, déficit motor o sensitivo en extremidades, síndrome similar al Guillain-Barré o crisis convulsivas. Dentro de la patogenia de estas manifestaciones se ha documentado que *Brucella* daña directamente las meninges y la parénquima cerebral y medular,^{5,10} con lo que provoca una reacción inmunológica que genera la desmielinización cerebral y de raíces nerviosas, y por el mismo proceso, afección de vasos sanguíneos y vasculitis ulterior.⁵ En la mielitis se afectan exclusivamente los tractos corticales, lo que provoca un síndrome de motoneurona superior puro; la lesión de los nervios periféricos ocurre en su porción intratecal, lo que conducirá a radiculopatía o polirradiculopatía; la hemorragia intraparenquimatosa o subaracnoidea se debe a la ruptura de aneurismas.

Como ya mencionamos, el diagnóstico es complicado, por lo que se han propuesto diversos criterios para efectuarlo:^{1,4,6,7,9}

- a. Aislamiento de *Brucella* en cultivo más manifestaciones clínicas
- b. Medición de anticuerpos en LCR con titulación positiva y/o hemocultivo positivo para *Brucella*
- c. Alteraciones en LCR, como niveles de glucosa bajos, pleocitosis a expensas de linfocitos y proteínas elevadas con una evolución clínica que sugiera neurobrucelosis
- d. Determinación de anticuerpos en suero mayor de 1:160 o en LCR en cualquier titulación más rosa de bengala positivo

Es difícil diagnosticar esta enfermedad, pues sólo de 40 a 50%^{6,11} (y en ocasiones tan sólo en 20%)¹² de los cultivos de LCR resulta positivo debido a que en las fases crónicas de la enfermedad se complica el aislamiento en este líquido corporal.

La determinación de los títulos de anticuerpos IgM en LCR puede ser otro método de ayuda diagnóstica, pero requeriría realizarse en varias ocasiones debido a que en las etapas crónicas de la enfermedad, éstos se encuentran en niveles bajos; sin embargo, si estuviesen presentes (por arriba de 1:1000), serían muy sugestivos de la enfermedad. Por tanto, el diagnóstico debe basarse en una alta sospecha clínica y en varios estudios paraclínicos.

Existen nuevas técnicas diagnósticas, como ELISA, con detección de antígenos bacterianos o proteínas citoplásmicas en LCR, de las cuales, según la bibliografía, es comparativamente mejor la segunda opción, pues la primera prueba tiene en ocasiones reacción cruzada con algunas otras bacterias Gram negativas.¹² Se ha comparado la reacción en cadena de polimerasa en LCR para *Brucella* con los métodos diagnósticos convencionales, y resulta más sensible, específica y rápida que los segundos; incluso, algunos autores la consideran el "estándar de oro" para diagnosticar neurobrucelosis.⁶

Entre los hallazgos de neuroimagen con tomografía axial computada y resonancia magnética podemos mencionar que en la primera se aprecian hemorragias, reforzamientos perivasculares, cambios difusos de la sustancia blanca y reforzamiento del tentorio; y en la segunda, reforzamiento meníngeo, granulomas, cambios difusos de la sustancia blanca, atrofia de la médula espinal y empíemas, entre otros signos; sin embargo, también ha habido casos en los que ambas pruebas son completamente normales.¹³

No se ha establecido el régimen óptimo de antibióticos, pero se ha propuesto un triple esquema de aquellos con buena penetración de la barrera hematoencefálica, como estreptomycin, doxiciclina o ceftriaxona, más trimetoprim/sulfametoxazol y rifampicina por un mes y continuar con rifampicina/doxiciclina por cuatro meses más, con añadidura de esteroides o sin ella.

En niños, el esquema propuesto es rifampicina, doxiciclina y gentamicina de ocho a doce semanas, con esteroides o sin ellos.^{1,8,9} Muchos autores recomiendan incluso prolongar el tratamiento hasta normalizar el LCR.¹ Las recaídas suelen presentarse en los primeros meses de terminado el tratamiento antibiótico, por lo general en el primero, y son excepcionalmente raras después del séptimo.¹

Al inicio del padecimiento de nuestra paciente se corroboró el diagnóstico de brucelosis sistémica en el Centro de Salud de primer contacto, y creemos que debía continuar la terapia con antibióticos y no considerarse la suspensión; como ya mencionamos, el tratamiento debe durar semanas, no sólo algunos días. El pronóstico de la neurobrucelosis es bueno en la mayoría de los casos y en especial en niños tratados adecuadamente, aunque la evolución es larga y pueden desarrollarse secuelas, todas debidas a un daño neurológico estructural establecido por el microorganismo. Es importante realizar un diagnóstico oportuno, pues de 20 a 30% de las complicaciones se relaciona con un retraso en él.⁴ Las más frecuentes son daño secundario al VIII par y daño visual,⁵ y en raras ocasiones, alteraciones cognitivas y emocionales, las cuales remiten por completo en la mayoría de los casos con una terapia de antibióticos oportuna,¹ sin requerir antidepressivos ni antipsicóticos.⁴

Conclusión

El punto central es que, con un diagnóstico presuntivo de brucelosis sistémica, debe buscarse diseminación al sistema nervioso central, así como en cualquier tipo de caso, iniciar el tratamiento estándar por semanas y no sólo por algunos días. A pesar de que la neurobrucelosis es una complicación subaguda o crónica de la forma sistémica,

debe sospecharse e iniciarse el tratamiento adecuado desde la fase aguda. Como conclusión, se recomienda que en zonas endémicas, aun sin antecedentes de exposición, se descarte esta enfermedad en sujetos que presenten déficit neurológico de origen indeterminado.

Bibliografía

1. Adeva-Bartolomé MT, Montes-Martínez I, Castellanos-Pinedo F *et al.* "Neurobrucelosis. Presentación de 4 casos". *Rev Neurol* 2005; 45: 664-666.
2. López-Merino A, Migranas-Ortiz R, Pérez-Miravete A *et al.* "Seroprevalencia de la brucelosis en México". *Salud Pública de México* 1992; 34(2).
3. Velázquez Monroy OJ, Vargas Pino F, *Resumen anual 1990-2000*, Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica / SSA, Sistema Único Automatizado de Vigilancia Epidemiológica.
4. Eren S. "Cognitive and emotional changes in neurobrucellosis". *J Infect* 2006; 53(3): 184-189.
5. McLean, Russell N, Khan MY. "Neurobrucellosis: Clinical and therapeutic features". *Clin Infect Dis* 1992; 15(4): 582-590.
6. Colmenero JD, Queipo-Ortuño MI, Reguera JM *et al.* "Real time polymerase chain reaction: A new powerful tool for the diagnosis of neurobrucellosis". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(7): 10-25.
7. Sánchez Sousa A, Torres C, Campello MG *et al.* "Serological diagnosis of neurobrucellosis". *J Clin Pathol* 1990; 43: 79-81.
8. Habeeb YK, Al-Najdi AK, Sadek SA *et al.* "Paediatric neurobrucellosis: Case report and literature review". *J Infect* 1998; 37(1): 59-62.
9. Al Eissa YA. "Clinical and therapeutic features of childhood neurobrucellosis". *Scand J Infect Dis* 1995; 27(4): 339-349.
10. Akdeniz H, Irmak H, Anlar O *et al.* "Central nervous system brucellosis: Presentation, diagnosis, and treatment". *J Infect* 1998; 36(3): 297-301.
11. González García H. "Meningitis como primera y única manifestación de brucelosis". *An Esp Pediatr* 2000; 53: 280-282.
12. Baldi PC, Araj GF, Racaro GC *et al.* "Detection of antibodies to *Brucella* cytoplasmic proteins in the cerebrospinal fluid of patients with neurobrucellosis". *Clin Diag Lab Immunol* 1999; 6(5): 756-759.
13. Al Sous MW. "Neurobrucellosis: Clinical and neuroimaging correlation". *Am J Neuroradiol* 2004; 25(3): 395-401.