CASO CLÍNICO Y REVISION

REVISTA ARGENTINA DE DERMATOLOGÍA
Propiedad de la Asociación Argentina de Dermatología
ISSN 1851-300X | Número de Propiedad Intelectual 20459734

Brucelosis una enfermedad con manifestaciones cutáneas. Comunicación de dos casos y revisión de la literatura

BRUCELLOSIS: A DISEASE WITH CUTANEOUS MANIFESTATIONS. TWO CASES REPORT AND REVIEW

Oct - Dic 2015 | Vol. 96 N°4

Caso clínico y revisión
Rev. argent. dermatol. 2015; 96 (4): 36 – 45.
Publicado en línea 2015, Diciembre / Published online December 2015.
Brucelosis una enfermedad con manifestaciones cutáneas. Comunicación de dos casos y revisión de la literatura

Autores | Contacto

P Uribe G, N Porras K, T López Q y P Hasbun A

Pontificia Universidad Católica. Santiago, Chile.
Departamento de Dermatología. Escuela de Medicina (PUG, NPK).
Departamento de Enfermedades Infecciosas del Adulto. Escuela de Medicina (TLQ). Cesfam Laurita Vicuña, Puente Alto (PHA).

E-mail: hasbuna@gmail.com

Los autores de este artículo declaramos no tener conflicto de interés alguno. Garantizamos no haber recibido ningún tipo de ayuda económica para realizar este artículo.

Recibido: 30-09-2015
Aceptado para su Publicación: 16-11-2015

RESUMEN

La Brucelosis es una enfermedad infecciosa, transmisible mediante la ingestión de alimentos contaminados. Se discuten dos casos clínicos, cuya manifestación común fue un “rash” eritematoso generalizado, asociado a un síndrome febril sin foco aparente. Ambos con historia de exposición a quesos artesanales. Mediante el antecedente epidemiológico, la clínica y los datos de laboratorio confirmaron el diagnóstico de brucelosis, iniciándose tratamiento antibiótico. Se expone la evolución de cada paciente y se realiza una breve revisión bibliográfica del tema.

PALABRAS CLAVES
Brucelosis; Zoonosis.

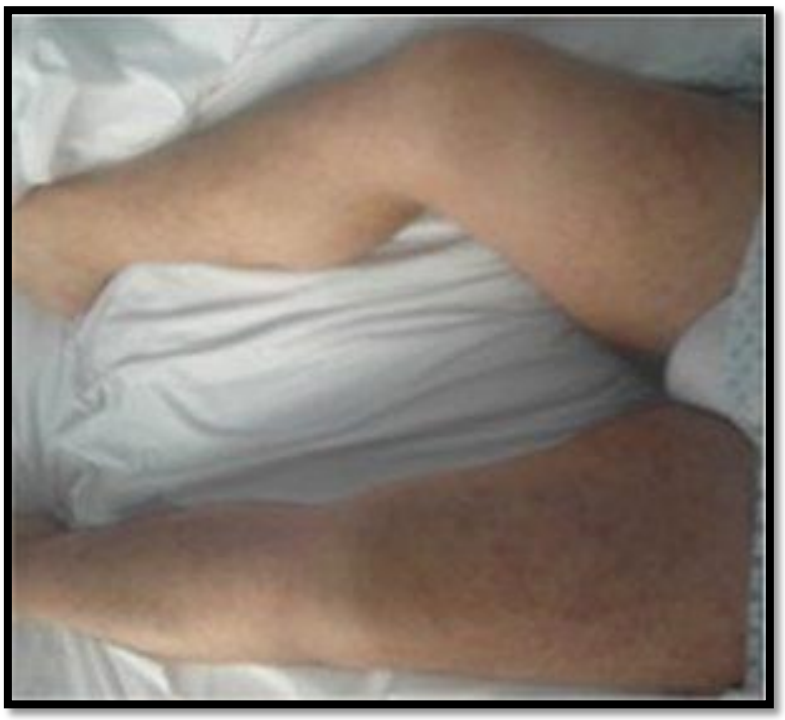
SUMMARY

Brucellosis is an infectious disease whose transmition is by the ingestion of contaminated foods. We discuss two cases characterized by generalized erythematous rash and febrile syndrome without an apparent focus. Both had a history of exposure to artisanal cheeses. Epidemiological, clinical and laboratory data confirmed the diagnosis, initiating antibiotic treatment. We follow up each patient and performed a brief review of the literature.

KEY WORDS
Brucellosis; Human disease.

CASO 1

Paciente de 41 años, sexo masculino, sin antecedentes mórbidos de relevancia. Hospitalizado por cuadro de seis días de evolución, caracterizado por fiebre sin foco aparente, de mayor intensidad en las noches, asociado a un "rash" máculo-papular no evanescente ni pruriginoso, inicialmente localizado en piernas, generalizándose posteriormente al resto del cuerpo, exacerbado por la fiebre. Al ingreso se constata paciente febril, con máculas y pápulas eritematosas no confluentes en piel de extremidades y tronco (Figs 1A y 1B), sin compromiso de mucosas, sin adenopatías ni eritema faríngeo. Se realizan exámenes iniciales destacando PCR 10,58, leucocitos 3000 y baciliformes 13%, transaminasas y fosfatasas levemente elevadas. Se inicia ceftriaxona de forma empírica, la que se suspende a los tres días por resultados de nuevos exámenes; urocultivo y hemocultivos negativos, Rx de tórax normal, TAC de abdomen y pelvis con contraste sin hallazgos significativos. Se extrae antecedente de consumo de quesos artesanales, tres semanas antes del ingreso. Se continúa estudio con panel viral (-), RPR: No reactivo, Mycoplasma (-), ANCA (-), complemento normal, Leptospira (-) y por nuevo antecedente anticuerpos IgG *Brucella,* los que resultaron positivos 1/100. Se inicia tratamiento con doxiciclina con excelente respuesta clínica, cediendo la fiebre, atenuándose el rash máculo-papular y mejorando los parámetros de laboratorio.



Figs 1A y 1B: rash máculopapular eritematoso, no confluente, en piel de extremidades y tronco.

CASO 2

Paciente de 25 años, sexo masculino. Asmático, sin otros antecedentes patológicos relevantes. Previamente asintomático, viaja por vacaciones a Pampas, Bolivia, habiendo recibido previamente vacuna contra la fiebre amarilla. En esa localidad comienza con cuadro febril acompañado de calofríos, sudoración nocturna, cefalea y odinofagia, evolucionando a las 24 horas con una erupción eritematosa no pruriginosa generalizada (Fig 2), ojo rojo no doloroso asociado a fotopsia, artralgia de muñecas y tos seca. Consulta en un centro médico de la zona donde se diagnostica una amigdalitis aguda, recibiendo penicilina procaínica e ibuprofeno. Evoluciona con persistencia de la sintomatología por lo que decide regresar a Chile. Ingresa al servicio de urgencias del HUC al sexto día de iniciados los síntomas, febril (39ºC), deshidratado y bradipsíquico, sin compromiso hemodinámico. Al examen físico destacaba rash eritematoso en cara, tronco y abdomen, rash petequial en extremidades inferiores, adenopatías cervicales, axilares e inguinales no dolorosas, de 1 cm de diámetro, móviles. Además, hepatomegalia dolorosa y artritis de muñeca derecha. Refiere consumo de quesos artesanales. Se indica cobertura de prueba con ceftriaxona y estudio laboratorial, destacando leucocitos 14900 (83% PMN, 3% baciliformes), plaquetas 540.000, VHS 57, PCR 19,4, creatinina 1,8 mg/gl, natremia 126mEq/L, radiografía de tórax normal, hemocultivos y urocultivo posteriormente negativos. Se realiza además IgM dengue (-), IgG *Bartonella* (-), IgM Toxoplasma (-), IgM Mycoplasma (-). Serología leptospira (-), Weil Felix 1/40, Antígeno urinario *Legionella* y pneumococo (-), panel viral (-) y PCR Chagas (-).

Fig 2: rash eritematoso generalizado.

A las 48 hs, el paciente evoluciona con somnolencia y compromiso respiratorio (tos con expectoración mucosa, disnea y polipnea) por lo que es trasladado a UPC. TAC tórax: opacidades parenquimatosas bilaterales de etiología infecciosa-inflamatoria vs SDRA (Fig 3). Se realiza punción lumbar y TAC cerebral, ambos sin hallazgos. Prueba de aglutinación *Brucella* placa y tubo (+) 1/320 (positivo > de 1/80) e IgG 1/320 para *Bartonella.* Recibe doxiciclina por seis semanas y gentamicina por 14 días. Evoluciona con excelente respuesta, cediendo la fiebre, el rash y el resto de síntomas. Al control post alta paciente anhedónico; presenta febrículas de hasta 37,4ºC, VHS 17 y PCR 0,07 de control. Se indica nuevo curso de gentamicina 320 mg/día por siete días ev, con buena evolucion. Test de Aglutinación *Brucella* de control negativo.

Fig 3: opacidades parenquimatosas bilaterales.

BRUCELOSIS

La Brucelosis es una zoonosis causada por bacterias del género *Brucella,* dentro de la que se han identificado diez especies basadas, principalmente en la especificidad del reservorio animal. Seis de estas son capaces de infectar al hombre: *B. Melitensis* (ovejas, cabras y camellos), *B.*

Abortus (ganado, búfalos), *B. Suis* (cerdos), *B. Canis* (perros), *B. Ceti* (mamíferos marinos) y *B. Inopinata* (indeterminado).[1-3]

De distribución mundial, aunque controlada en la mayoría de los países desarrollados. Su incidencia es desconocida, estimándose que podría variar desde 0,03 hasta 160 casos o más por 100.000 habitantes [4]. Se describen zonas con una mayor prevalencia, tales como la cuenca del Mediterráneo, la Península Arábica, India, México, América Central y del Sur, las que son consideradas como zonas hiperendémicas [5].

La enfermedad es transmitida a los humanos, mediante la ingestión de productos derivados de animales infectados (ovejas, vacas, cabras, cerdos, perros u otros), incluyendo carnes crudas o mal cocidas, lácteos no pasteurizados y quesos. También por inoculación directa a través de la piel y mucosas no intactas, por contacto directo e inhalación de partículas infectadas (enfermedad ocupacional) [6,7].

En Chile es una "Enfermedad de Notificación Obligatoria" [8], presentándose casos en forma esporádica. Entre los años 2001 y 2010 se notificaron 90 casos, registrándose durante ese mismo período 70 egresos hospitalarios y 2 defunciones, con una tasa de mortalidad de 0,01 fallecidos por 100.000 habitantes.[4]

En general, el período de incubación es de 2-4 semanas, aunque se han reportado períodos de incubación de varios meses [9,10].

Clínica: la Brucelosis abarca un amplio espectro clínico, variando desde casos leves (enfermedad asintomática), hasta complicaciones severas [11], incluida la muerte. Similar a la sífilis y a la tuberculosis, es una de las "grandes imitadoras" en el mundo de las enfermedades infecciosas. Su principal forma de presentación es la fiebre, ya sea, como enfermedad febril aguda con o sin signos focales o crónica, que se define por la persistencia de síntomas durante más de un año. Corresponde a una de las múltiples causas de "fiebre de origen desconocido" (desafío clínico clásico).

La fiebre, signo cardinal, habitualmente se acompaña de sudoración profusa, en especial por las noches (de un fuerte olor húmedo característico), apatía y fatiga cada vez más intensas, pérdida de apetito y de peso, mialgias, artralgias, cefalea y calofríos. Los hallazgos al examen físico son variables e inespecíficos, 25% presenta hepatoesplenomegalia y 10-20% linfadenopatía notable [2]. En la forma aguda, un 30% de los pacientes presentan infecciones focales, siendo el sistema osteoarticular el más frecuentemente afectado, principalmente las articulaciones sacroilíacas y las grandes articulaciones de los miembros inferiores (artritis séptica) y menos frecuentemente, osteomielitis de vértebras lumbares y torácicas inferiores [2]. De todas maneras, la Brucelosis puede afectar a cualquier órgano, de forma más o menos frecuente dependiendo de la serie evaluada.

Es frecuente la afección genitourinaria (6,5%) [12], principalmente como orquiepididimitis, aunque también se ha descrito prostatitis e inflamación de las vesículas seminales. En las mujeres salpingitis y una mayor incidencia de pérdida fetal en embarazadas [2]. Puede existir compromiso renal en la forma de nefritis intersticial o glomérulonefritis principalmente [16]. Le siguen por orden de frecuencia las alteraciones pulmonares (6,2%) [12,13]. Alteraciones hematológicas se han observado en un 5,8% [12]. El sistema nervioso se afecta de forma menos frecuente (3,4%) [23], aunque es común encontrar depresión y letargia [2]. También se ha observado afectación hepatobiliar en un 2,7% (principalmente como en las hepatitis).

El compromiso cutáneo varía según las series evaluadas desde un 2 hasta un 14% [15,16,17]. Distintos mecanismos están implicados en esta afección: inoculación directa, reacciones de hipersensibilidad, depósitos de complejos autoinmunes e invasión de la piel vía diseminación hematógena [18]. Se han comunicado variadas manifestaciones dermatológicas en el curso de esta infección. Destaca en la mayoría de los casos (90%) un rash máculopapular o pápulonodular, predominantemente en extremidades y tronco, no pruriginoso [16,18,19]. Este sería secundario a la diseminación hematógena

de la bacteria, que en el caso de afectar el panículo adiposo, generaría un eritema nodoso [17,19,20], donde también está implicada la formación de complejos autoinmunes. Secundario a estos últimos se han descrito vasculitis cutáneas [18]. Otras lesiones, por contacto directo, incluyen dermatitis de contacto y abscesos cutáneos[18,21]. Además, lesiones psoriasiformes, eritema malar tipo lupus, lesiones similares a la erisipela o a la pitiriasis rosada, lesiones impetiginizadas o eccematosas e incluso livedo reticularis [18].

Diagnóstico: para el diagnóstico siempre se debe tener un alto grado de sospecha clínica, debido a la inespecificidad del cuadro. La clínica, la historia de exposición y ocupación, junto con los hallazgos de laboratorio resultan fundamentales. La piedra clave para el diagnóstico es el aislamiento de *Brucella sp* en el mielocultivo, con una sensibilidad del 90% [16]. Sin embargo, debido a lo invasivo de este examen, ante una historia compatible, las pruebas serológicas resultan de gran utilidad, reservando el mielocultivo para aquellos casos en los que la serología resulte negativa.
Entre los estudios serológicos utilizados destacan las pruebas de aglutinación, tales como: Wright-Huddleson, aglutinación con 2-mercaptoeptanol (modificación de la primera), aglutinación con antígenos rosa de Bengala y prueba de inmuno-captura aglutinación [16]. En la infección aguda aparecen de forma temprana anticuerpos (del tipo IgM y poco después IgG o IgA) con actividad en estas pruebas [2]. Conforme evoluciona la enfermedad, los títulos de aglutininas se reducen o se tornan indetectables. Los títulos mayores o iguales a 1:80 son considerados clínicamente significativos [22].
Para identificar el tipo de anticuerpos se describen: la prueba de fijación del complemento, antiglobulinas de Coombs y medición de anticuerpos anti *Brucella* (IgM e IgG por ELISA).
Las pruebas serológicas más utilizadas son la seroaglutinación de Wright-Huddleson y aglutinación con antígenos Rosa Bengala. Esta última con muy buena sensibilidad (> 99%) y casi tan alta especificidad [23], sin embargo, los títulos se mantienen elevados tras un tratamiento adecuado, por lo que no es útil para el seguimiento de estos pacientes, sino que más bien sirve como forma de tamizaje [16,23]. La prueba de Coombs es útil en los casos de Brucelosis crónica.

Tratamiento: el objetivo del tratamiento de la Brucelosis es controlar la enfermedad y prevenir las complicaciones, recaídas y secuelas. Este va a depender principalmente del tiempo de evolución y de la presencia o no de signos focales. Existen dos esquemas principales propuestos, para el tratamiento de adultos con Brucelosis no complicada: doxiciclina con estreptomicina. La combinación de doxiciclina (100mg c/12 hs vía bucal.) por seis semanas y estreptomicina (0,75-1g/día im) por 14 a 21 días en pacientes adultos sin complicaciones es considerada como "gold standar" [2]. La gentamicina durante siete días podría ser utilizada en lugar de la estreptomicina [25].
Como regimen alternativo destaca la combinación de rifampicina (600-900mg/dia) con doxiciclina (100mg) durante seis semanas [2].
Monoterapia con doxiciclina: El uso de tetraciclinas en monoterapia se asoció antiguamente a altas tasas de recurrencia. Contrariamente, Montejo y col demostraron en un ensayo clínico randomizado, que no existían diferencias estadísticamente significativas entre la monoterapia con doxiciclina durante seis semanas, versus terapia combinada durante el mismo período [26].
En casos de complicaciones o enfermedad focal el tratamiento debe ser prolongado, al menos durante tres meses.

DISCUSIÓN

La Brucelosis es una enfermedad infecciosa cuyo diagnóstico requiere un alto índice de sospecha. Como se observó en los casos clínicos previamente expuestos, la historia de exposición (consumo de quesos artesanales), el cuadro de fiebre sin foco aparente, de predominio nocturno, asociado a un rash máculopapular eritematoso en tronco y extremidades, no pruriginoso, resultaron fundamentales para el diagnóstico. Ante la sospecha clínica, los hallazgos de laboratorio constituyen una ayuda complementaria, resultando positivos en nuestros casos. Además, se logró en ambos pacientes una respuesta clínica satisfactoria, ante la utilización de tratamiento dirigido a *Brucella* sp, lo que refuerza aún más nuestros diagnósticos.
No se debe olvidar que la Brucelosis es una enfermedad prevenible, a través de la vacunación del ganado, ovejas y cabras, además de otras medidas como la cuarentena de los rebaños y la eliminación de los animales infectados (con medidas de protección en los mataderos). La pasteurización de la leche y el consumo de carne bien cocida, son muy importantes para la prevención de la transmisión de brucelosis a los seres humanos. En ambos casos expuestos existió el antecedente de consumo de quesos artesanales, lo que hace pensar que se requiere de una mayor educación de la población, respecto de este tipo de infecciones y su forma de transmisión. Si bien tiene un tratamiento específico, las recidivas de esta enfermedad son frecuentes, por ello se aconseja que esta patología sea tratada por médicos familiarizados con la misma.

REFERENCIAS

1. Al Dahouk S y col. New developments in the diagnostic procedures for zoonotic brucellosis in humans. Rev Sci Tech Off Int Epiz 2013; 32 (1): 177-188.

2. Corbel MJ, Beeching NJ. Brucellosis. En: Dan L Longo, Anthony's, Dennis L Kasper, Stephen L. Hauser, J Larry Jameson, Joseph Loscalzo. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th Edición. Mc Graw Hill 2012; 1296-1300.

3. Brucellosis in human and animals Geneva: World Health Organization. 2006.

4. Martínez P. Brucelosis humana: situación epidemiológica en Chile, 2001-2010. Rev Chil Infectol 2013; 30 (6) Santiago, Diciembre.

5. Buzgan T y col. Review: Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. Int J Infect Dis 2010; 14: e469-e478.

6. Franco MP, Mulder M, Gilman RH, Smits HL. Human brucellosis. Lancet Infect Dis. 2007 Dec;7(12):775-86.

7. Bosilkovski M, Dimzova M, Grozdanovski K. Natural history of brucellosis in an endemic region in different time periods. Acta Clin Croata 2009; 48: 41.

8. Circular de vigilancia epidemiológica de brucelosis (CIE 10: A23) Subsecretaría de Salud Pública. División de Planificación Sanitaria. Dto. Epidemiología. Sr.CFM/ Dra.AON /EU.MGO/Dr.RFB. N° B51. Santiago. Decreto Supremo Nº 158. Reglamento sobre Notificación de enfermedades transmisibles de declaración obligatoria. 22 de Octubre de 2004.

9. Fiori PL, Mastrandrea S, Rappelli P, Cappuccinelli P. Brucella abortus infection acquired in microbiology laboratories. J Clin Microbiol 2000; 38: 2005.

10. Mantur BG, Amarnath SK, Shinde RS. Revisión de las características clínicas y de laboratorio de brucelosis humana. Indian J Med Microbiol 2007; 25:188.

11. Colmenero JD, Reguera JM, Martos F, Sánchez-De-Mora D, Delgado M, Causse M, Martín-Farfán A, Juárez C. Complications associated with Brucella melitensis infection: a study of 530 cases. Medicine (Baltimore), 1996; 75(4):195.

12. Bosilkovski M, Krteva L, Dimzova M y col. La brucelosis humana en Macedonia:10 años de experiencia clínica en la región endémica. Croata Med J 2010; 51: 327.

13. Pappas G, Bosilkovski M, Akritidis N, Mastora M, Krteva L, Tsianos E. Brucellosis and the respiratory system. Clin Infect Dis 2003; 37 (7): e95.

14. Rolando I, Olarte L, Vilchez G, Lluncor M, Otero L, Paris M, Carrillo C, Gotuzzo E. Ocular manifestations associated with brucellosis: a 26-years experience in Peru. Clin Infect Dis 2008; 46 (9): 1338.

15. Zeynep Karaali, Birol Baysal, Sule Poturoglu, Mehmet Kendir. Cutaneous manifestations in brucellosis. Indian J Dermatol 2011; 56 (3): 339-340.

16. Reyes JA, Villarroel BJ. Brucelosis en un escolar. Rev Chil Infect 2006; 23 (4): 351-358.

17. Doganay M, Aygen B. Human Brucellosis: an overview. Int J Infect Dis 2003; 7: 173.

18. Metin A, Akdeniz H, Buzgan T, Delice I. Report cutaneous findings encountered in brucellosis and review of the literature. Int J Dermatol 2001; 40: 434±438.

19. Ayaslioglu E, Koçak M, Bozdogan O. A case of brucellosis presenting with widespread maculopapular rash. Am J Dermatopathol 2009; 31 (7): 687-690.

20. Tanveer A1, Majeed I, Naeem M, Rana WA, Kazmi SY, Haroon ZH. Brucella melitensis presenting as erythema nodosum-like lesions. J Coll Physicians Surg Pak 2009; 19 (12): 794-795.

21. Trunnell TN, Waisman M, Trunnell TL. Contact dermatitis caused by Brucella. Cutis 1985; 35 (4): 379-381.

22. Welch RJ, Litwin CM. A comparison of Brucella IgG and IgM ELISA assays with agglutination methodology. J Clin Lab Analysis 2010; 24:160-162.

23. Serra J, Viñas M. Laboratory diagnosis of brucellosis in a rural endemic area in northeastern Spain. Int Microbiol 2004; 7 (1): 53.

24. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucelosis. N Engl J Med 2005; 352: 2325.

25. Hasanjani Roushan MR, Mohraz M, Hajiahmadi M, Ramzani A, Valayati AA. Efficacy of gentamicin plus doxycycline versus streptomycin plus doxycycline in the treatment of brucellosis in humans. Clin Infect Dis 2006; 42 (8):1075.

26. Ariza J y col. Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: the Ioannina recommendations. PLoS Med 2007; 4 (12): e317.