

Brucellosis: Estudio Clínico Hematológico en un Hospital General

NANCY LOAYZA¹, ALEJANDRO FERNANDEZ², RAMÓN FLORES², LUIS DIAZ²
Servicios de Hematología¹ y Medicina² - Hospital General «Dos de Mayo» Lima-Perú.

RESUMEN :

Presentamos el estudio de 58 pacientes con el diagnóstico de brucellosis, internados en el Hospital Nacional «Dos de Mayo» entre Junio de 1994 y Junio 1996. Cuarenta pacientes fueron varones (69%) y 18 mujeres (31%), la edad promedio fue de 33,2 años (14-81 años) y 41 pacientes fueron menores de 40 años (70,7%). Los síntomas más frecuentemente encontrados fueron fiebre (56 pacientes, 96,6%), compromiso articular en 35 pacientes (60,3%), esplenomegalia en 32 (55,2%), linfadenopatía en 30 (51,7%), hepatomegalia en 28 (48,3%), cefalea en 24 (41,4%), palidez en 20 (34,5) y complicaciones hemorrágicas en 11 (19%). Hubo compromiso hepático en 5 pacientes. Los cambios hematológicos encontrados fueron anemia en 43 pacientes (74,1%), linfopenia en 13 (22,4%), trombocitopenia en 9 (15,5%), leucopenia en 6 (10,3%) y pancitopenia en 2 pacientes (3,5). La médula ósea en 36 pacientes evaluados fue normocelular o hiperplásica, con incremento en el número de histiocitos y leve a moderada citofagocitosis.

Palabras clave : Fiebre Malta, anemia, fiebre ondulante, médula ósea.

BRUCELLOSIS: CLINICAL AND HEMATOLOGICAL STUDY AT A GENERAL HOSPITAL SUMMARY:

Study of 58 patients with brucellosis hospitalized at «Dos de Mayo» Hospital from June 1994 through June 1996. Forty patients were men (69%) and eighteen women (31%). Median age was 33,2 years (range 14-81 years) and 41 patients were less than 40 years old (70.7%). Most frequent symptoms were fever in 56 patients (96,6%), articular involvement in 35 (60,3%), splenomegaly in 32 (55,2%), lymphadenopathy in 30 (51,7%), hepatomegaly in 28 (48,3%), headache in 24 (41,4%), pallor in 20 patients (34,5%) and bleeding complications in 11 (19%). Liver was involved in 5 patients. Hematologic changes were anemia in 43 patients (74,1%), lymphopenia in 13 (22,4%), thrombocytopenia in 9 (15,5%), leukopenia in 6 (10,3%) and pancytopenia in 2 patients (3,5%). Study of bone marrow in 36 patients showed normocellular or hiperplasic findings with increase of histiocytes and slight to moderate cellular phagocytosis.

Key words : Anemia, bone marrow, brucellosis.

La brucellosis, debida principalmente a *Brucella melitensis*, es una antroponozoonosis de distribución mundial y una causa importante de morbimortalidad, tanto en hombres como en animales.

En el Perú se presentan cerca de 4 000 casos por año, que se manifiestan mediante una gran variedad de presentaciones clínicas que van desde el cuadro clínico de un proceso infeccioso general a otras manifestaciones en las que semejan otras entidades clínicas tales como hematológicas, principalmente cuadros

hemorrágicos, que pueden ser tan severos que comprometen la vida del paciente.

MATERIAL Y METODOS

Se incluyó en el presente trabajo 58 pacientes con diagnóstico de brucellosis, hospitalizados en las salas de medicina del Hospital General «Dos de Mayo» entre Junio de 1994 y Junio de 1996.

Se consideró en el estudio a aquellos pacientes que presentaron los siguientes criterios de inclusión en el cuadro clínico^(5,6):

En la forma aguda, aquellos cuyo tiempo de enfermedad es menor de 2 meses, se presenta fiebre de 38 °C. especialmente en las noches, intermitente y que se acompaña de manifestaciones generales como

Correspondencia:

Dr. Alejandro Fernández Alvarez
Facultad de Medicina
Av. Grau 755 Lima 1. Perú

malestar general, cansancio, cefalea, anorexia, baja de peso, estreñimiento, dolor óseo generalizado, pudiendo asociarse asimismo artralgias y mialgias.

La forma subaguda u ondulante, cuyo tiempo de enfermedad es de 2 meses a 1 año, se describía en la era pre antibiótica cuando el 90% de los casos curaba espontáneamente en menos de un año y la mayoría en los primeros 6 meses. En la actualidad, este cuadro clínico lo observamos en pacientes con recaídas al tratamiento o con tratamiento incompleto; el patrón clínico de presentación es abigarrado y puede ser causa de fiebre de origen desconocido. Los síntomas son similares a la fase aguda pero de menor severidad, la artritis y la orcoepididimitis son complicaciones frecuentes.

La forma crónica, aquellos pacientes que tienen la enfermedad por más de un año, es más frecuente en personas mayores de 40 años. Los pacientes refieren sensación febril que algunas veces no puede ser documentada. Puede presentarse artralgias, reumatismo extraarticular e incluso cuadros de depresión. Episcleritis y uveítis son frecuentes así como espondilitis.

Además con uno o más de los siguientes criterios de laboratorio:

- 1.- Aglutinaciones estándar en placa > 1/320
- 2.- Aglutinaciones estándar en tubo > 1/160
- 3.- Aislamiento bacteriológico de la brucella en hemocultivos o mielocultivos.

Las pruebas de aglutinaciones estándar en placa y tubo son pruebas que detectan anticuerpos contra brucella. La prueba de aglutinación en suero con dilución en tubo estándar (SAT), es la prueba serológica básica para el diagnóstico. El antígeno usado es preparado de *B. abortus* lipopolisacárido que reacciona con anticuerpos aglutinantes del tipo Ig G, IgM e Ig A dirigidos contra *B. abortus*, *B. meli*ensis, *B. suis*. Se considera positivo títulos de >1/160. Esta prueba está menos sujeta a errores de manipulación y presenta menos reacciones inespecíficas que la de placa.

La aglutinación en placa no se compara con la prueba de SAT pero es ampliamente usada como método de rutina sea solo o conjuntamente con la prueba de tubo. Los sueros sospechosos y positivos con esta prueba deben ser sometidos a la prueba de SAT^(1,2).

El aislamiento del agente etiológico por hemo o mielocultivos empleando la técnica de Ruiz Castañeda, la que utiliza un medio bifásico, es la prueba de elección en el diagnóstico de Brucelosis^(1,2).

Se excluyó del estudio aquellos pacientes que teniendo la clínica de brucelosis no reunían los criterios de laboratorio establecidos para el diagnóstico, aquellos pacientes con enfermedades concomitantes y gestantes (para no alterar el patrón propio de la brucelosis).

Se evaluó las manifestaciones clínicas, tiempo de enfermedad, estancia hospitalaria y complicaciones.

Se registró pruebas de laboratorio tales como hemograma completo, considerando como valores normales^(3,4) los siguientes:

Hb en el hombre:	14-18 g/dL	Mujer: 12-16 g/dL
Hto en el Hombre:	42-52%	Mujer: 36-48%
Leucocitos:	4,5x10 ⁹ /L a 10,0x10 ⁹ /L	
Plaquetas:	150-350x10 ⁹ /L	

Velocidad de sedimentación:

- Hombre: 1-10 mm/h

- Mujer: 1-20 mm/h

Reticulocitos: 0.5-1,5%

Estableciendo como anemia cuando el nivel de Hb es menor de 14 g/dL en el hombre y menor de 12 g/dL en la mujer.

Leucopenia: <4,5x10⁹/L

Trombocitopenia: <150x10⁹/L

Neutropenia: <2.0x10⁹/L

Linfopenia: <1.5x10⁹/L

Asimismo se tomaron muestras para serología para brucella, hemocultivo, mielocultivo, mielograma, test de Coombs, pruebas de función hepática y de coagulación.

RESULTADOS

Durante el período de estudio se evaluó 58 pacientes con diagnóstico de brucelosis que cumplieron los criterios de inclusión establecidos.

Cuarenta pacientes fueron del sexo masculino correspondiendo al 69% y 18 pacientes fueron mujeres (31%).

Con relación a la edad de los pacientes, esta varió entre 14 y 81 años, con una media de 33.2 años (STD: 17,7). De acuerdo a los grupos etáreos, predominó aquel entre 11 y 20 años (22 pacientes, 38%), seguido de 31 a 40 años (10 pacientes, 17.2%). No se tuvo ningún paciente en el grupo etáreo menor de 11 años (Tabla N° 1).

El tiempo promedio de enfermedad fue de 56,5 días (rango: 2 a 365 días), siendo el cuadro agudo en 35 pacientes (60,3%), ondulante en 23 (39,7%). No tuvimos ningún paciente en la fase crónica.

Con respecto a procedencia, 57 pacientes provenían de Lima y sólo un paciente procedía de provincia (Huancayo), era agricultor y poseía ganado vacuno.

Con relación a la forma de transmisión, 39 pacientes refirieron antecedentes de consumir queso fresco, 10 consumían leche fresca y 9 pacientes no refirieron antecedentes importantes.

En el Tabla N° 2 se muestran las manifestaciones clínicas más frecuentemente encontradas.

Ocho pacientes tuvieron compromiso hepático con hiperbilirrubinemia a predominio directo en 5 de ellos, incremento de transaminasas en los 8 pacientes y fosfatasa alcalina elevada en 2.

Manifestaciones articulares se presentaron en 35 pacientes (60,3%), artralgias en 32 pacientes afectando principalmente articulaciones de rodillas, codos y hombros, sacroileitis en 8 pacientes y artritis de articulaciones periféricas en 3 pacientes.

Síndrome hemorrágico se presentó en 11 pacientes (19%), caracterizado por epistaxis en 7 pacientes, gingivorragia en 5, hemorragia digestiva alta y hematuria en 1 paciente cada uno, púrpura en 12 pacientes (3 con diagnóstico de vasculitis y 9 con púrpura trombocitopénica).

En cuanto a las alteraciones hematológicas (Tabla N° 3), anemia se encontró en 43 pacientes (74,1%) siendo la alteración más frecuente, seguida de linfopenia en 13 pacientes (22,4%).

Tabla N° 1.- Distribución de pacientes por grupos etareos

Grupo etáreo	N° Pacientes	%
00 - 10	----	----
11 - 20	22	38,0
21 - 30	9	15,5
31 - 40	10	17,2
41 - 50	8	13,8
51 - 60	2	3,5
> 60	7	12,0

Dos pacientes con pancitopenia tuvieron reticulocitosis y médula ósea hiperplásica a predominio eritroide y uno tuvo una prueba de Coombs directo positivo (S. de Evans).

El estudio de perfil de coagulación se realizó en 25 pacientes mostrando alteración del tiempo de protrombina en 5 pacientes y de tiempo de sangría en 7 pacientes. Ninguno tuvo alteración del tiempo parcial de tromboplastina activado. El nivel de fibrinógeno promedio fue de 350 mg/dL.

La médula ósea fue evaluada en 36 pacientes (Tabla N° 4) observándose: ausencia en el depósito de hierro en 35 pacientes

Tabla N° 2.- Brucellosis - Signos y Síntomas

Signos y síntomas	N° Pacientes	%
Fiebre	56	96,6
Manif. articulares	35	60,3
Esplenomegalia	32	55,2
Adenomegalia	30	51,7
Hepatomegalia	28	48,3
Cefalea	24	41,4
Palidez	20	34,5
Mialgias	20	34,5
Hiporexia	18	31,0
S.hemorragíparo	11	19,0
Vómitos	11	19,0
Disuria	10	17,2
Baja de peso	9	15,5
Dolor óseo	7	12,1
Tos	7	12,1
Escalofríos	7	12,1
Epigastralgia	6	10,3
Diarrea	5	8,6
Ictericia	5	8,6
Orcoepididimitis	1	1,7

(97,2%), médula ósea hiperplásica en 31 y normocelular en 5. Hiperplasia a predominio mieloide con desviación izquierda en 31 pacientes (86,1%), hiperplasia eritroide en 15 pacientes (41,7%) con cambios megaloblásticos leves a moderados en 9 pacientes.

Hiperplasia megacariocítica en 30 (83,3%), incremento de macrófagos con citofagocitosis leve a moderada y plasmocitosis en 25 (69,4%). No se observó médula ósea hipocelular y la presencia de granulomas no se pudo determinar ya que no se realizó biopsia de hueso.

En los 9 pacientes con trombocitopenia la médula ósea mostró hiperplasia megacariocítica moderada a severa con evidencia de formación plaquetaria en 8 pacientes, en algunos se observó macrófagos fagocitando plaquetas y ortocromáticos.

El cultivo para brucella en sangre o médula ósea fue realizado en 36 pacientes, siendo positivo en 16 y negativo en 20 pacientes. El crecimiento se presentó a partir de los 7 días de tomada la muestra.

Tabla N° 3.- Brucellosis - Alteraciones Hematológicas

Alt. Hematológica	N° pacientes	%
Anemia	43	74,1
Linfopenia	13	22,4
Trombocitopenia	9	15,5
Leucopenia	6	10,3
Leucocitosis	5	8,6
Pancitopenia	2	3,5

Con relación a la evolución, todos los pacientes recibieron tratamiento antibiótico, siguiendo el esquema doxiciclina 200 mg/día vía oral y rifampicina 600-900 mg/día vía oral por 6 semanas. El seguimiento de los pacientes se realizó hasta las seis semanas.

De los 9 pacientes con trombocitopenia, 2 recibieron un curso de corticoides por cuadro hemorrágico activo y trombocitopenia severa, prednisona a dosis de 1,5 mg/kg/día vía oral por periodos cortos de 7 días. El recuento plaquetario se normalizó en todos los pacientes entre una semana y un mes de iniciado el tratamiento antibiótico.

DISCUSION

La brucellosis es una de las zoonosis más ampliamente distribuidas en el mundo y sigue siendo endémica en muchas áreas principalmente en países subdesarrollados (5). La O.M.S. reporta cerca de 500 000 casos cada año. En el Perú se presentan aproximadamente 4 000 casos anualmente y es causado principalmente por la *Brucella melitensis* (6).

En el Perú, la brucellosis tiene ciertas características epidemiológicas: no es una enfermedad ocupacional (7), está presente en ambos sexos y a cualquier edad. En nuestro estudio hubo

Tabla N° 4.- Brucelosis - Estudio de Médula Osea

HEMOSIDERINA	N°Pacientes	%
Presente	1	22.8
Ausente	35	97.8
CELULARIDAD		
Normal	5	13.9
Hiper celular	31	86.1
Hipo celular	---	---
SERIE MIELOIDE		
Normal	5	13.9
Hiper celular con desv.izquierda	31	86.1
SERIE ERITROIDE		
Normal	21	58.3
Hiper celular	15	41.7
SERIE MEGACARIOCITICA		
Normal	6	16.7
Hiper celular	30	83.3
HISTIOCITOS Y CITOFAGOCITOSIS		
Si	25	69.4
No	11	30.6
CELULAS PLASMATICAS		
Normal	11	30.6
Incrementadas	25	69.4

un predominio en varones, en una proporción de 2/1 con relación a mujeres y predominó en jóvenes y adultos, con mayor frecuencia en menores de 40 años (51 pacientes, 70,7%).

La principal forma de transmisión es debida a la ingesta de leche o queso fresco infectados con *B. melitensis*, como lo refirieron la mayoría de nuestros pacientes (el 84,5%). Asimismo, en nuestro estudio todos los pacientes procedieron de los distritos de Lima y solo uno era agricultor y tenía contacto con ganado.

Según informes del Ministerio de Salud, la brucelosis ocupa el 12° lugar dentro de las enfermedades transmisibles en el Perú (5). En el Hospital «Dos de Mayo» es la quinta enfermedad infecciosa y la frecuencia en pacientes hospitalizados en las salas de medicina del hospital en 1995 fue de 0,92%.

El diagnóstico definitivo de brucelosis se hace aislando el agente etiológico y se acepta que el hemocultivo es el procedimiento de elección aunque hay una mayor sensibilidad en cultivos de médula ósea, más aún empleando los medios de Ruiz Castañeda. Si bien es cierto que el diagnóstico específico es el aislamiento e identificación de la brucella por cultivos, el porcentaje de positividad es variable entre el 17% y 85% según los estudios (1). Los siguientes factores pueden contribuir a ello (1,5):

1. El número y frecuencia de cultivos obtenidos, tres cultivos tomados en 24 horas, dan mayor frecuencia de positividad frente a una sola muestra.
2. Hay mayor posibilidad de positividad si se toman en la fase febril.
3. El crecimiento de la brucella se produce entre los 4 a 21 días de tomada la muestra y el 2% después de 27 días. Por esta razón se recomienda que los medios se mantengan en observación hasta por 45 días.
4. Menor frecuencia de positividad en las fases subagudas y crónicas.

Quizás factores tales como tomar una sola muestra, no considerar la fase febril, el mantener en observación el medio de cultivo sólo hasta los 14 días: hayan contribuido a que en nuestro estudio el aislamiento de la brucella por cultivos de sangre o médula hayan sido bajos, de 36 pacientes fueron positivos solo 16.

La brucelosis es una enfermedad que se presenta con un gran polimorfismo clínico, las manifestaciones más importantes así como las complicaciones se presentan de preferencia en la fase aguda como se observó en nuestro estudio (7,9).

Las manifestaciones osteoarticulares según la literatura pueden presentarse hasta en el 85% de los pacientes (4). incluyen artralgias, artritis de articulaciones periféricas, sacroileitis, espondilitis, osteomielitis y tenosinovitis. Según los reportes, sacroileitis puede observarse entre un 9 a 57% de los pacientes, artritis de articulaciones periféricas entre el 40 a 45%, y predomina en niños y jóvenes y tiende a comprometer una sola articulación (rodillas, codos). Espondilitis se presenta entre el 3 a 15% y compromiso extra-articular, que se observa preferentemente en mujeres entre 30 y 55 años, puede presentarse entre el 10 a 15% (5, 6, 10-13). En nuestro estudio las manifestaciones articulares se presentaron en el 60,3%, las artralgias fueron las más frecuentes, se presentaron en 32 pacientes, seguidas de sacroileitis en 8 pacientes y artritis de articulaciones periféricas en 3 pacientes.

Con respecto a las alteraciones hematológicas pueden ser tan severas que incluso afecten la vida del paciente, principalmente si se asocian a cuadros hemorrágicos. Anemia es la alteración más frecuente como se muestra en los diversos reportes (11-16); en la serie reportada por Crosby y col. se presentó en el 74% de los pacientes, similar a nuestro estudio (74,1%). Los probables mecanismos involucrados pueden ser: sangrado, hemólisis inmune (con prueba de Coombs positiva), hiperesplenismo y alteraciones del metabolismo del hierro secundaria a infección (11-16). Asimismo, se ha observado que los pacientes con brucelosis tienen disminu-

ción de los depósitos de hierro en médula ósea, en nuestro estudio se presentó en 35 de 36 estudios de médula (97,8%). Esta alteración ya ha sido descrita anteriormente por Gotuzzo y cols. (6) y por Crosby (16), sugiriendo que las personas deficientes en hierro tienen mayor predisposición a adquirir la infección.

Leucopenia se ha encontrado en el 30-50% de pacientes, según los reportes (16), en nuestro estudio, la frecuencia fue menor ya que se presentó en el 10,3%. sin embargo, linfopenia se observó en el 22,4% y fue la segunda alteración más frecuente. En el estudio de Crosby y col. La linfopenia fue asociada a mayor severidad de la infección, mayor daño hepático y alteraciones de la coagulación (16), lo cual no se corroboró en nuestro estudio.

Pancitopenia se presenta en brucelosis asociada a hiperesplenismo, que es considerado el factor más importante, a granulomas en la médula ósea, a citofagocitosis medular (6-18). En nuestro estudio, este cuadro se presentó en dos pacientes. ambos tuvieron esplenomegalia y la médula ósea hiperplásica con citofagocitosis.

Trombocitopenia se observó en el 15,5% de nuestros pacientes y los posibles mecanismos se asocian a: destrucción periférica de causa inmune, hiperesplenismo, citofagocitosis en médula ósea, hipoplasia megacariocítica y mayor consumo de plaquetas por CID (16,18-20). En nuestro estudio se presentó hiperplasia megacariocítica moderada a severa con evidencia de formación plaquetaria, lo que nos indica probable destrucción periférica, en dos casos con trombocitopenia severa se asoció corticoterapia con buena respuesta. lo que indicaría evento inmune. además se observó citofagocitosis medular.

Con respecto a otras manifestaciones, compromiso hepático se presentó en 8 pacientes y según los reportes se asocia a hepatitis granulomatosa (6). Orcoepididimitis ocurre en cerca del 10% de adultos y es rara en niños y los pacientes se recuperan sin secuelas recibiendo tratamiento para la brucelosis. Compromiso neurológico, ocular y cardíaco no se observaron en nuestro estudio.

En conclusión, la brucelosis es una infección que se presenta con frecuencia en hospitales generales, que puede simular muchas enfermedades, principalmente hematológicas, y cuya complicación pueden ser tan severa que agrave la morbimortalidad de los pacientes.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Díaz R, Moriyón I. Brucellosis. Clinical and laboratory aspects. Laboratory techniques in the diagnosis of human Brucellosis. Chapter 6 pags. 73-82.
- 2) Guillén A, Arrelucé M, Llamoga A, Sánchez L. Manual de procedimientos de laboratorio para el diagnóstico bacteriológico y serológico de Brucellosis. Instituto Nacional de Salud - 1995
- 3) Normal Reference Values. The New England Journal of Medicine 1986; 314:39-40, Enero 2.
- 4) OPS-OMS. Manual de técnicas básicas para un laboratorio de salud. Publicación científica 1983; N:439. Washington.
- 5) Zavala I, Nava A, Guerra I, Quiroz C. Brucellosis Infectious Disease Clinics of North America 1994; 8(1). March.
- 6) Gotuzzo E, Carrillo C. Brucella-VII Microbial agents Infectious Diseases-1992: pp. 1513-1519.
- 7) Young E, Carbel M. Brucellosis. Clinical and laboratory aspects CRC-PRESS.1989.
- 8) Gotuzzo E, Carrillo C, Seas C, Guerra J, Maguina C. Características epidemiológicas y clínicas de la brucelosis en 50 grupos familiares. Rev. Med. Hered. 1990; 1(2):8-13
- 9) Gutiérrez L. Simposium sobre brucelosis: aspectos clínicos. Viernes Médico 1971; 22(2): 125-131
- 10) Alarcón G, Bocanegra T, Gotuzzo E. Reactive arthritis associated with brucellosis:HLA studies. J. Rheumatol 1981; 8:621.
- 11) Alarcón G, Gotuzzo E, Hinojosa S. Brucella-induced reactive arthritis: HLA studies. Clin Res 1980; 28:820-A.
- 12) Bocanegra T, Gotuzzo E, Castañeda O, Alarcón G. Rheumatic manifestations of brucellosis. Ann Rheum Dis 1986; 45:562.
- 13) Gotuzzo E, Alarcón G, Bocanegra T, Carrillo C, Guerra J, Rolando I, Espinoza L. Articular involvement in human Brucellosis: A retrospective analysis of 304 cases Semin Arthritis Rheuma 12(2):245-255.
- 14) Rojas O. Brucellosis: Síndromes hematológicos. Lima-Tesis Bach UP Cayetano Heredia.1967.
- 15) Melgar V. Consideraciones clínico-hematológicas en 200 casos de brucellosis. Lima Tesis Bach. UNMSM.1969.
- 16) Crosby E, L.Losa L, Miro Quesada M, Carrillo C, Gotuzzo E. Hematologic changes in brucellosis The Journal of infectious diseases 1984; 150 (3)Sep.
- 17) Lynch E, Kechnie J, Alfrey C. Brucellosis with pancytopenia Ann Inter Med 1968;69:319-22.
- 18) García P, Yribarren J, Argumans C, Crosby E, Castillo C, Gotuzzo E. Evaluación de la médula ósea en pacientes con brucellosis. Correlación clínico-patológica Enferm-Infecc-Microbiol-Clin 1990;8(1):19-29.
- 19) Ulloa V, Rojas J, Gotuzzo E. Púrpura Trombocitopénica asociada a brucellosis. Rev. Med. Hered 1992;3:87-93.
- 20) Benjamín B. Acute Thrombocytopenic purpura in childhood brucellosis. Ann Trop Paediatr 1995; 15(3):189-92.