



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO ASOCIADO A NEUROBRUCELOSIS POR *BRUCELLA ABORTUS*

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN
PEDIATRÍA

PRESENTA:
DRA. DANIELA PÉREZ TRUJILLO

TUTOR:
DR. FRANCISCO JAVIER OTERO MENDOZA

MÉXICO, D.F.

2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

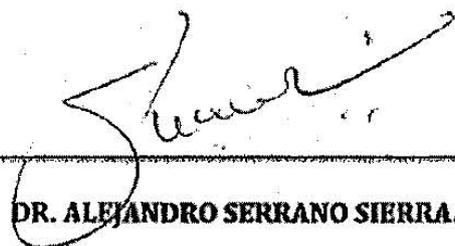


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

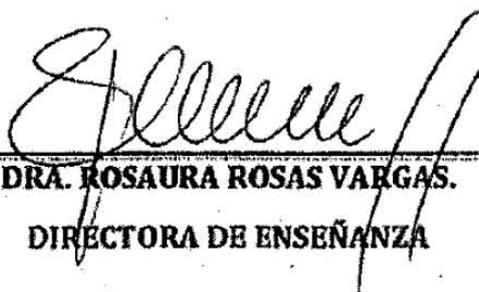
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS.
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. FRANCISCO JAVIER OTERO MENDOZA
TUTOR DE TESIS



DRA. MARTA MARGARITA ZAPATA TARRÉS
CO-TUTORA DE TESIS

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	
a) Epidemiología5
b) Factores de riesgo5
c) Etiología5
d) Cuadro clínico6
e) Diagnostico7
f) Tratamiento7
g) Complicaciones8
2. PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA9
3. JUSTIFICACIÓN10
4. OBJETIVOS10
5. PRESENTACIÓN DEL CASO11
6. DISCUSIÓN14
7. CONCLUSIÓN16
8. BIBLOGRAFIA17

SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO ASOCIADO A NEUROBRUCELOSIS POR *BRUCELLA ABORTUS* EN UN PACIENTE PEDIÁTRICO: PRESENTACIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.

Pérez-Trujillo D¹, Otero-Mendoza FJ², Zapata-Tarrés M³, Carreto-Binaghi LE⁴, Cravioto-Quintana, P⁵

¹ Residente de Pediatría, ²Servicio de Infectología, ³Servicio de Oncología, ⁵Asesor Metodológico, Instituto Nacional de Pediatría, México, D.F., México.

Autor de correspondencia
Dra. Daniela Pérez Trujillo
Instituto Nacional de Pediatría
Jefatura de residentes
Insurgentes Sur 3700-C
Col. Coyoacán-Cuicuilco
Delegación Coyoacán
México D.F.

INTRODUCCIÓN

EPIDEMIOLOGIA

La brucelosis es una antropozoonosis de distribución mundial, endémica en muchas áreas del mundo, como Medio Oriente, India, México, América Central y del Sur. En México, la seroprevalencia es de 0.24 a 1.35%, con una estimación nacional de 3.42%. De 1990 a 2000, se registraron más de 37,000 casos, con una tasa de mortalidad de 0.04 por cada 100,000 habitantes. Gracias a medidas de salud pública, la cantidad acumulada de casos de 1990 a 2000 descendió de 4,000 a 2,000, así como el índice de morbilidad.

La neurobrucelosis (NB) oscila entre 1.7 al 10% de las infecciones por *Brucella spp*, siendo una complicación poco común. La incidencia en la edad pediátrica es 0.8%

FACTORES DE RIESGO

La enfermedad se adquiere por consumo de productos lácteos no pasteurizados, carne de un animal infectado o por contacto directo con ellos. La transmisión puede ser también por vía cutánea, por mucosas o por inhalación.

ETIOLOGÍA

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 recidivantes. Existen tres especies responsables de la brucelosis humana: *B. abortus*, *B. melitensis* y *B. suis*. La segunda es responsable de la gran mayoría de los casos, y además, de los de mayor gravedad.¹

CUADRO CLINICO

La brucelosis se presentarse con diferentes signos y síntomas como artritis (74.5%), fiebre (72.2%), fatiga (71.2%), diaforesis (67.1%), hepatomegalia (20.6%), esplenomegalia (14.5%) y linfadenopatías (2.4). La fiebre es la característica más común, seguida de involucro osteoarticular y diaforesis. Se presentan complicaciones osteoarticulares como artritis (56.5%), sacroilitis (24.65), y espondilitis (12.3%); complicaciones genitourinarias (2-10%) como glomerulonefritis, abscesos renales y orquiepididimitis (3.4%). Los hallazgos neurológicos (7.7%) como neuropatía periférica (7%), corea, poliradiculoneuritis (3.4%), encefalitis (12.1%), meningoencefalitis (77.6%), ataque isquémico transitorio (3.2%) y manifestaciones psiquiátricas son menos comunes. También pueden presentarse anemia (43.9%), leucopenia (15.3%) o leucocitosis (9.5%), trombocitopenia (11.8%) o trombocitosis (7%), elevación de proteína C reactiva (65.9%) y velocidad de sedimentación globular (VSG) (28.8%), y factor reumatoide positivo (3.5%).

Están descritos pocos casos donde la presentación clínica de brucelosis sea la activación de Síndrome hemofagocítico (SH). El diagnóstico de SH debe sospecharse con los criterios de la Sociedad del Histiocito; el aspirado de medula ósea puede realizarse para obtener información adicional, como la presencia de hemofagocitosis, aunque el hecho de no encontrarla no descarta la presencia de SH.² Revisando la literatura en MedLine, Embase, Artemisa en latinoamerica no se ha reportado la asociación de NB con SH. En el 2010, Erduran et al, reportó el caso de un paciente masculino de 8 años de edad con historia de fiebre prolongada, fatiga, sudoración, pérdida de peso, y dolor abdominal, además de ingesta de productos lácteos no pasteurizados.³ A la exploración física tenía esplenomegalia (3 cm), hepatomegalia (2 cm) y palidez. En los hallazgos de laboratorio se reportó pancitopenia, con niveles de hemoglobina 8.9 g/dL, serie blanca 2×10^9 cells/L con diferencial 60% neutrófilos, 35% linfocitos, 5% monocitos, cuenta plaquetaria de 97×10^9 cells/L, reticulocitos 2% y VSG de 18 mm/h; análisis bioquímico reporta alanino transaminasa (ALT) 71 U/L, aspartato transaminasa (AST) 105 U/L, triglicéridos 227 mg/dL, deshidrogenasa láctica (DHL) 581 U/L, ferritina 1243 ng/mL y fibrinógeno 238 mg/dL, además de serología para VEB, CMV y *Salmonella* negativas.

En el aspirado de medula ósea se observaron linfocitos, plaquetas y neutrófilos fagocitados por macrófagos, indicando hemofagocitosis. Se reporta la prueba de aglutinación de *Brucella* positiva 1:640. La reactivación del SH asociada a Brucelosis fue diagnosticada de acuerdo a hallazgos clínicos y de laboratorio. Se inició tratamiento con rifampicina (15 mg/kg/día) y trimetoprim con sulfametoxazol (TMP/SMX) (10 mg/kg/día) por 6 semanas.

DIAGNOSTICO

El diagnostico es complicado, por lo que se han propuesto diversos criterios para efectuarlo como el aislamiento de *Brucella* en cultivo más manifestaciones clínicas, medición de anticuerpos en líquido cefalorraquídeo (LCR) con titulación positiva y/o hemocultivo positivo para *Brucella*, alteraciones en LCR, como niveles de glucosa bajos, pelocitosis a expensas de linfocitos y proteínas elevadas como una evolución clínica que sugiera NB, y la 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% 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.¹

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 reforzamientos del tentorio; y en la segunda, reforzamiento meníngeo, granulomas, cambios difusos de la sustancia blanca, atrofia de la médula espinal y empiemas, entre otros signos; sin embargo, también ha habido casos en los que ambas pruebas son completamente normales.

TRATAMIENTO

No se ha establecido el régimen óptimo o específico, dosis, y duración de tratamiento antibiótico para NB, se ha propuesto doble y triple terapia con buena penetración de la barrera hematoencefálica, como doxicilina, rifampicina, trimetoprim-sulfametoxazol, estreptomina, o ceftriaxona por más de cuatro a seis meses. La

sensibilidad de las diferentes especies de *Brucella* a las cefalosporinas de tercera generación es variable. Los tratamientos que incluyeron ceftriaxona fueron más exitosos.

COMPLICACIONES

La brucelosis es una infección multisistémica que puede involucrar cualquier órgano o sistema, y puede presentarse con un amplio espectro de manifestaciones clínicas. El sistema nervioso es uno de varios sistemas involucrados en brucelosis difusa crónica, o rara vez, los hallazgos neurológicos pueden ser los únicos signos de brucelosis. La bacteria *Brucella* puede afectar el sistema nervioso directa o indirectamente, como resultado de endotoxinas o citocinas en el tejido nervioso. Las citocinas linfocíticas y la activación de microglia juegan un rol en la inmunopatología en esta enfermedad. Una depresión en el estado inmune se ha propuesto como factor de riesgo para desarrollar NB.

La participación del sistema nervioso central en brucelosis ha sido reportado con una incidencia entre 0.5% y 25% en diferentes series. La tasa de complicaciones neurológicas es de 0.8% en niños. La NB puede presentarse en cualquier etapa de la brucelosis sistémica y de diferentes formas como meningitis, meningoencefalitis, abscesos cerebrales, abscesos epidurales, mielitis, radiculoneuritis, lesión de nervios craneales y enfermedad vascular. Las manifestaciones clínicas incluyen fiebre, cefalea, diaforesis, pérdida de peso, papiledema, crisis convulsivas, confusión y poliradiculopatía.⁴

Paralelamente, sabemos que el SH es una condición de hiperinflamación que puede ser primario o secundario. El síndrome hemofagocítico primario tiene una herencia autosómica recesiva, una incidencia de 1:50,000 nacidos vivos. El secundario se desarrolla como resultado de la activación del sistema inmune, en su mayoría secundario a infección grave como *Brucella*, *Mycobacterium tuberculosis*, virus de Epstein-Barr (VEB), citomegalovirus (CMV), parvovirus B19, virus de inmunodeficiencia humana y algunos hongos, neoplasia maligna, enfermedad metabólica y enfermedad del tejido conectivo. La Sociedad del Histiocito ha establecido los criterios diagnósticos del SH que son: fiebre de alto grado, hepatomegalia, esplenomegalia, citopenia (2 líneas celulares), niveles altos de ferritina (>500 ug/L), triglicéridos elevados (>265 mg/dl), CD25 >2.400

U/ml y receptores de Interleucina-2, niveles séricos bajos de fibrinógeno (<1.5 g/L) y descenso o ausencia de actividad de las células NK.

En 2004 se incorporan tres criterios para su diagnóstico, la ausencia o baja actividad de las células NK, hiperferritinemia (>500 ug/L) y niveles altos de IL-2 (>2400U/ml).

El involucro a nivel de sistema nervioso central en el SH puede causar daño irreversible, el cual puede resolverse con terapia sistémica; la cual se basa en forma inicial (1 – 8 semana) con dexametasona, ciclosporina A y etoposido. La terapia intratecal con metotrexate se agrega después de 2 semanas en niños con progresión de síntomas neurológicos.

PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA

La NB es una complicación poco frecuente pero grave y generalmente tiende a evolucionar de manera crónica. Esta presentación usualmente es inespecífica y puede simular varias patologías, lo que hace el diagnóstico más difícil y requiere un alto índice de sospecha. Por esta razón una evaluación completa del paciente es crucial para un diagnóstico preciso y manejo adecuado temprano.

Este artículo comenta la presentación de un caso de brucelosis y dos de sus complicaciones poco frecuentes, particularmente en pacientes pediátricos: SH y manifestaciones neurológicas.

Aunque la patología de esta entidad no está definida claramente, el posible mecanismo de invasión, tanto a sistema nervioso central como a médula ósea, puede ser mediado por fagocitos, debido a que *Brucella* spp. tiene la capacidad de persistir en el ambiente intracelular y evitar los mecanismos de apoptosis, lo que prolonga la vida de las células infectadas e incrementa la oportunidad de ingresar a órganos normalmente estériles.

En cuanto al tratamiento de NB, no se ha establecido el régimen óptimo de antibióticos, pero se han propuesto varios esquemas con buena penetración de la barrera hematoencefálica. Estudios recientes han demostrado que agregar una cefalosporina de tercera generación (específicamente ceftriaxona) aumenta la tasa de curación y acorta la duración del tratamiento.

JUSTIFICACIÓN

Es importante realizar un diagnóstico oportuno de brucelosis, pues del 20 al 30% de las complicaciones se relacionan con un retraso en el diagnóstico y tratamiento. La brucelosis no involucra el sistema nervioso central frecuentemente, pero las consecuencias de la NB pueden ser graves, se ha reportado lesión a pares craneales en un 19% (sexto, séptimo y octavo par craneal), polinueropatía y radiculopatía 7%, depresión 5%, paraplejía 4%, evento cerebral vascular 3.2% (hemorragia subaracnoidea, hematoma subdural e isquemia), abscesos en el sistema nervioso central 3% (abscesos cerebrales, abscesos a nivel de medula espinal y abscesos epidurales), hidrocefalia 1.5%, hipertensión intracraneal 0.5% y muerte 0.5%, diagnosticándose en un 0.8% en edad pediátrica.

OBJETIVOS

1. Identificar el cuadro clínico característico de neurobrucelosis y síndrome hemofagocítico.
2. Diagnosticar brucelosis de forma temprana, para evitar sus complicaciones agudas o crónicas.
3. Manejar los diferentes exámenes de laboratorio y estudios de gabinete que son de utilidad para diagnosticar dichas patologías.
4. Identificar e iniciar el tratamiento adecuado y de forma oportuna para neurobrucelosis.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de escolar femenino de 9 años de edad, originaria de Milpa Alta, Distrito Federal; previamente sana. Ingresa al servicio de urgencias del Instituto Nacional de Pediatría dos meses previos al padecimiento actual por cuadro clínico caracterizado por fiebre intermitente de hasta 39°C, tinte icterico, coluria, náuseas, queilitis, epistaxis escasa y autolimitada. A la exploración física hepatomegalia de 5 cm por percusión total, esplenomegalia de 3 cm debajo del reborde costal; dentro de los hallazgos de laboratorio, se reporta biometría hemática con pancitopenia (hemoglobina de 9.7 g/dL, leucocitos de $3.4 \times 10^3/\mu\text{L}$ a expensas de neutropenia de $1,2 \times 10^3/\mu\text{L}$ y trombocitopenia de $41 \times 10^3/\mu\text{L}$; tiempos de coagulación prolongados, con tiempo de protrombina mayor de 2 minutos y tiempo de tromboplastina parcial activado de 77.9 segundos, fibrinógeno menor de 40 mg/dl, dímero D 7.81 mcg/dl; pruebas de funcionamiento hepático con bilirrubina total de 5.82 mg/dl, a expensas de bilirrubina directa 3.92 mg/dl, AST 504 IU/L, ALT 130 IU/L, fosfatasa alcalina 555 IU/L, DHL 2,588 IU/L, proteínas totales de 6 g/dl, albúmina 2.4 g/dl, colesterol 112 mg/dl, triglicéridos 413 mg/dl y amonio 55 mcg/dl, cursando con datos de falla hepática aguda; se revisa frotis de sangre periférica donde se observa serie roja sin alteraciones, serie mieloide: bandas 13% segmentados 5%, linfocitos 40%, monocitos 1%, blastos 13% de aspecto linfoide L1, fue tratada con cefalosporina de tercera generación vía oral, con mejoría parcial.

A los dos días posteriores se realiza ultrasonido abdominal donde se reporta infiltración de bazo, y esteatosis hepática. El aspirado de médula ósea se observa células hemofagocíticas. Se diagnostica síndrome hemofagocítico probablemente secundario a infección. Ante la gravedad de la alteración en la coagulación, se inicia tratamiento con gammaglobulina intravenosa, etopósido y dexametasona, así como transfusión de hemoderivados. Al séptimo día de estancia hospitalaria se decide su egreso por mejoría clínica, continuando con tratamiento ambulatorio y seguimiento por la consulta externa de Hematología, sin encontrar causa aparente del síndrome hemofagocítico.

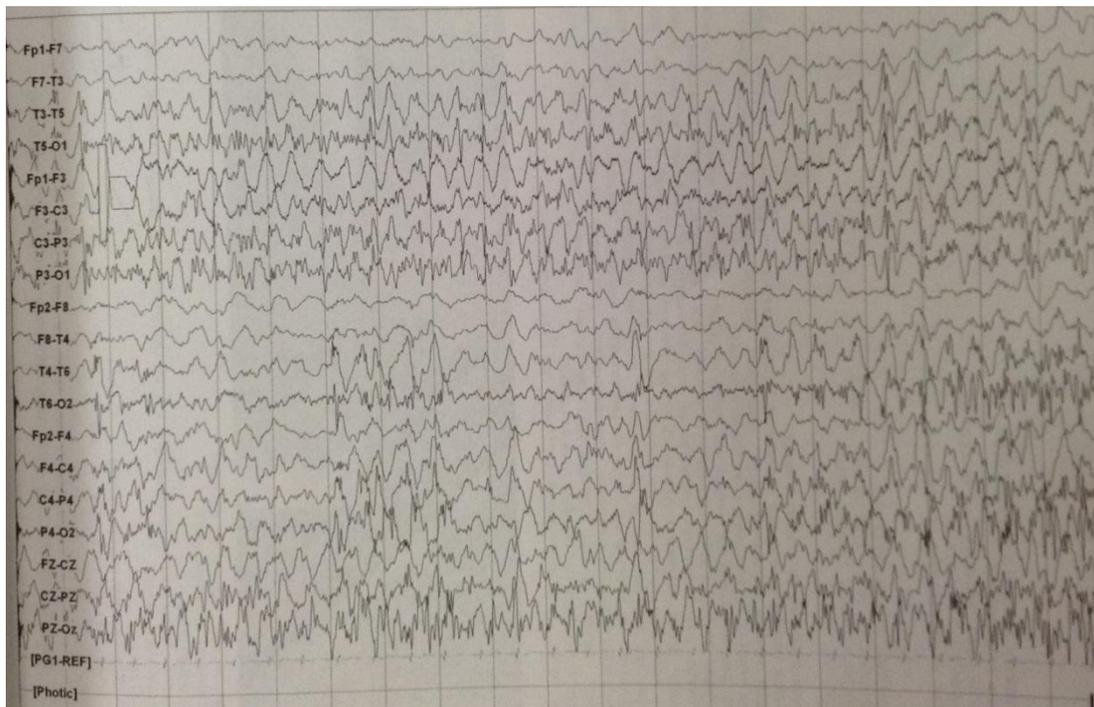
En mayo 2013 presenta cuadro clínico de 12 horas de evolución, caracterizada por crisis convulsivas tónico-clónico generalizadas de 2 minutos de duración, seguidas de período postictal caracterizado por somnolencia y desorientación en tiempo y persona por alrededor de 5 minutos, presenta recurrencia de las crisis cada 10 minutos en 4

ocasiones, acompañada de pérdida del estado de alerta en el período postictal, motivo por el cual acude a Hospital Pediátrico, donde se administra diazepam a 0.14 mg/kg/dosis sin mejoría, por lo que se impregna con difenilhidantoína (DFH) a 15 mg/kg/dosis sin lograr yugular la crisis, y se decide intubación endotraqueal para protección neurológica y de vía aérea; se traslada al Instituto Nacional de Pediatría, donde se recibe en estado epiléptico y fiebre de 39°C; se ingresa a la sala de urgencias, y se toman paraclínicos que reporta biometría hemática con hemoglobina de 11.7 g/dL, hematocrito 35.4%, leucocitos 8,6 10³/uL, neutropenia de 1.4 10³/uu, linfocitos 65%, monocitos 11%, plaquetas 147 10³/uL, tiempos de coagulación con tiempo de protrombina 9.7 seg (127%), INR 0.82, tiempo de tromboplastina parcial 22.1 seg, fibrinógeno 214 mg/dl; niveles de ciclosporina 148 ng/ml; ferritina sérica 580 ng/mL. Se realiza electroencefalograma donde se reporta actividad epileptiforme continua en región temporal posterior, parietal y occipital del lado derecho, independiente actividad epileptiforme en región temporal, parietal y occipital del lado izquierdo. Durante el estudio se impregna con levetiracetam (20 mg/kg), DFH (30 mg/kg), diazepam 0.25 mg/kg, midazolam 100 mcg/kg y se inicia infusión de midazolam (600 mcg/kg/hr), con lo cual no cede el estado epiléptico, y se agrega dosis única de Tiopental (5 mg/kg) disminuyendo la actividad epileptiforme. Se realiza otro electroencefalograma a los dos días, donde se reporta actividad paroxística continua en región occipital derecho que difunde a región temporal posterior y parietal ipsilateral. En la tomografía computarizada de cráneo con angiotomografía se observa pérdida de la interfase entre sustancia gris y blanca, con adecuado tamaño de sistema ventricular y cisterna Silviana, sin desviación de la línea media, con surcos profundos que puede corresponder a atrofia cortical; no hay zonas de infarto ni hemorragia.

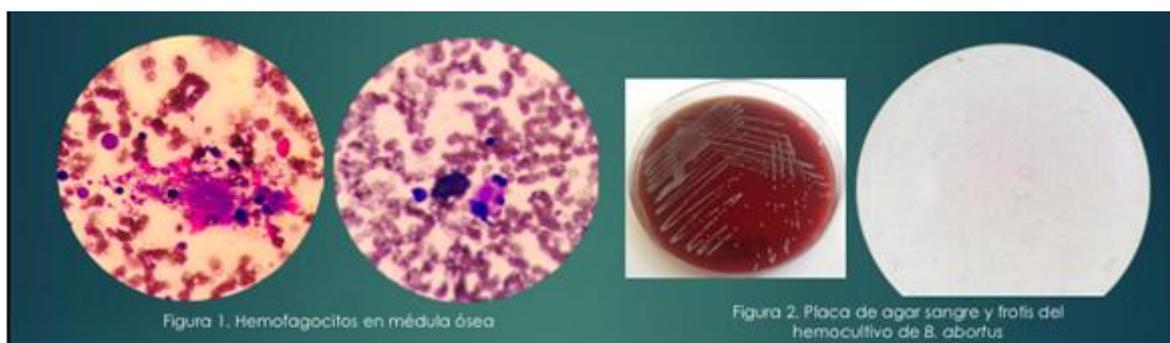
Persiste actividad epileptiforme se realiza punción lumbar con reporte de líquido cefalorraquídeo (LCR) con microproteínas 43 mg/dL, glucosa 44.4 mg/dL, transparente, sin película, células 1 mm³, presión de apertura de 4 y glucosa sérica 81 mg/dL.

Se toma electroencefalograma de control a los dos días el cual reporta actividad de base con lentificación generalizada, con actividad rápida sobrepuesta en forma generalizada y actividad paroxística de puntas, ondas agudas y punta onda atípica en región occipital derecha. En relación con estudio previo se observó disminución en la frecuencia de la actividad paroxística; se agrega al tratamiento topiramato (2 mg/kg/día, con dosis de aumento hasta 8 mg/kg/día).

Se sospecha reactivación de síndrome hemofagocítico, se realiza aspirado de medula ósea sin encontrar datos sugerentes a síndrome hemofagocítico.



Se reporta bacilo Gram negativo en hemocultivo central y periférico del 21 de junio 2013; se agrega a tratamiento médico Meropenem (20 mg/kg/dosis); el servicio de Infectología sugiere como diagnóstico diferencial Brucelosis por crecimiento tardío (>7 días) del bacilo Gram negativo.



Se tipifica *Brucella abortus* y se inicia tratamiento con gentamicina (7.5 mg/kg/día), trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX) (20 mg/kg/día) y rifampicina (15 mg/kg/día). Se envía muestra para aglutinación de Rosa de Bengala, aglutinación estándar con *B. abortus* positivo 1:320, aglutinación en 2-mercaptoetanol con *B. abortus* positivo 1:48 y aglutinación estándar con *B. melitensis* positivo 1:80; se reporta mielocultivo positivo para

Brucella abortus y se agrega ceftriaxona al manejo, cumpliendo ocho semanas de tratamiento parenteral con cuádruple esquema antibiótico.

DISCUSIÓN

Neurobrucelosis es una complicación seria pero poco común y generalmente tiende a evolucionar de manera crónica. Esta presentación es usualmente no específica y pueden simular varias patologías, que hace el diagnóstico más difícil y requiere un alto índice de sospecha. Por esta razón una evaluación completa del paciente y de probable enfermedad es crucial para un diagnóstico preciso y manejo adecuado temprano.⁵ Las tres categorías de involucro neurológico en brucelosis son: meningoencefalitis, poliradiculopatía y afectación difusa. La forma central tiene una afectación difusa al sistema nervioso central (SNC), predominantemente con mielitis y afectación cerebelosa.

Este caso se presenta un cuadro clínico que inició con somnolencia y posteriormente un estado epiléptico, acompañado de fiebre de 39°C, sin explicación alguna. La detección de neurobrucelosis está basada en la existencia de un cuadro clínico neurológico que no pueda ser explicado por ninguna otra enfermedad neurológica, y la presencia de alteraciones de tipo inflamatorio en LCR. En este caso, la punción lumbar fue normal. Es difícil diagnosticar esta enfermedad, pues sólo de 20 a 50% de los cultivos de LCR resulta positivo, debido a que en las fases crónicas de la enfermedad se minimiza la posibilidad de aislamiento en este líquido corporal.

Aunque el mielocultivo positivo es el estándar de oro para diagnóstico de neurobrucelosis; en este caso el principal indicador fue el hemocultivo, no siendo una prueba ideal para el diagnóstico de neurobrucelosis por el largo tiempo que requiere para crecer; sin embargo se observa crecimiento de bacilo Gram negativo y se reporta crecimiento de *Brucella abortus* a los 7 días aproximadamente de su siembra, orientándonos al diagnóstico.³ Existen tres especies responsables de la brucelosis humana: *B. abortus*, *B. melitensis* y *B. suis*; la segunda es responsable de la gran mayoría de los casos, y además, de los de mayor gravedad, sin embargo aquí se presenta una de las variedades no frecuentes. Se refiere como resultado de la baja tasa de aislamiento de *Brucella* en el LCR (20%), el diagnóstico de neurobrucelosis depende de la detección de anticuerpos específicos en LCR.

Se han demostrado que los síntomas más comunes en neurobrucelosis son fiebre, malestar general, artralgias, mialgias, pérdida de peso, cefalea, dolor abdominal y sudoración nocturna. Los signos clínicos incluyen fiebre, linfadenopatía, hepatomegalia, esplenomegalia, y orquiepididimitis. El sistema nervioso está directamente implicado en el 2 al 5% de los casos, principalmente por *Brucella melitensis* pero a veces por otras especies. Sin embargo, la incidencia en pediatría es <1%. La meningitis es la manifestación neurológica más común en brucelosis, pero tiene diversos cuadros clínicos, desde meningoencefalitis, mielitis, radiculitis, afectación nervios craneales, abscesos cerebelosos, hemorragia subaracnoidea, y síndrome de Guillain-Barré.⁶ El diagnóstico de neurobrucelosis se realiza usualmente a los 2 a 12 meses después del inicio de los síntomas.⁷ Este caso presenta una de las manifestaciones neurológicas no frecuentes como las crisis convulsivas sin agregados, siendo el diagnóstico aún más difícil debido a falta de síntomas y signos comunes.

En pacientes pediátricos con neurobrucelosis los estudios de neuroimagen varían desde normales hasta cambios inflamatorios y vasculares.⁸ En nuestro caso mostrando en Resonancia Magnética, atrofia cerebral subcortical, edema cerebral de tipo vasogénico corticosubcortical en regiones parietooccipitales, a considerar síndrome de encefalopatía posterior reversible, celdillas mastoideas ocupadas por líquido bilateralmente y engrosamiento mucoso esfenoidal.

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 estreptomina, doxicilina o ceftriaxona, más TMP/SMX y rifampicina por un mes y continuar con rifampicina/doxicilina o ceftriaxona por cuatro meses más.¹ Sin embargo doxicilina no es recomendada en niños menores de 9 años por efectos adversos como efectos secundarios a nivel gastrointestinal como anorexia, enterocolitis, lesiones inflamatorias en región anogenital, hepatotoxicidad de forma rara; dermatitis exfoliativa y fotosensibilidad; anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenia y eosinofilia. Aunque estreptomina o gentamicina son recomendadas en los primeros 14 días de tratamiento, existe cierta preocupación debido a la poca penetración de estos a LCR.⁸ En este caso se tipifica *Brucella abortus*, se inicia tratamiento con gentamicina (7.5 mg/kg/día), TMP/SMX (20 mg/kg/día), ceftriaxona (100 mg/kg/día) y rifampicina (15 mg/kg/día) por 6 meses,

presentando adecuada mejoría. Estudios recientes han demostrado que agregar una cefalosporina de tercera generación (específicamente ceftriaxona) aumenta la tasa de curación y acorta la duración del tratamiento.

El pronóstico de la neurobrucelosis es bueno en la mayoría de los casos, en especial en niños tratados adecuadamente, aunque la evolución es larga y pueden desarrollar secuelas, debido a un daño neurológico estructural establecido por el microorganismo.

CONCLUSIÓN

Se presenta el caso de una paciente escolar con brucelosis y dos de sus complicaciones poco frecuentes particularmente en pacientes pediátricos; aunque la patogenia de esta entidad no está definida claramente, el posible mecanismo de invasión, tanto a sistema nervioso central como a médula ósea, puede ser mediado por los fagocitos, debido a que *Brucella* sp. tiene la capacidad de persisten el ambiente intraceular y evitar los mecanismos de apoptosis, lo que se prolonga la vida de las células infectadas e incrementa la oportunidad d de ingresar a órganos normalmente estériles. Se ha demostrado que agregar una cefalosporina de tercera generación aumentando la tasa de curación y acorta duración del tratamiento.¹⁶

BIBLIOGRAFÍA

1. Granados-González JL/ El Koumi M, Afify M, Al-Zahrani S; A prospective study of Brucellosis in children: Relative Frequency of Pancytopenia; Mediterranean Journal of Hematology and Infectious diseases; ISSN 2035-3006; febrero 16.2013.
2. Henter JI, Horne AC, Aricó M, et al; HLH-2004: Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis; *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48:124-131.
3. Erol-Erduran, Melike Makuloglu; A rare Hematological Manifestation of Brucellosis: Reactive Hemophagocytic Syndrome; *Journal of Microbiology, immunology and Infection* 2010; 43(2); 159-162.
4. Osman Kizilkilic, MD, Cem Calli, MD, Neurobrucellosis, *Neuroimag Clin N Am* 21 (2011) 927-937.
5. Gul HC, Erdem H, Bek S. Overview of neurobrucellosis: a pooled analysis of 187 cases. *Int J Infect Dis.* 2009; 13 (6):e339-343.
6. Mohammed, S, Neurobrucellosis in Children, a Report of 2 Cases; *International Journal of HealthSciences, Qassim University, Vol. 5, No. 1, January 2011/Muharram 143H.*
7. Guven T, Ugurlu K; Neurobrucellosis: Clinical and Diagnostic Features; *Features of Neurobrucellosis; CID* 2013:56
8. Bundnik I, Fuchs, I, Shelef I; Case Report; Unusual Presentations of Pediatrics Neurobrucellosis; *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 86 (2), 2012, pp. 258-260.
9. Turel O, Sanli K; Actual meningoencephalitis due to Brucella: case report and review of neurobrucellosis in children; *The Turkish Journal of Pediatrics* 2010; 52:426-429.
10. Sindopidis X, Kaleyias J, Mitropoulou K; An Uncommon Case of Pediatric Neurobrucellosis Associated with Intracranial Hypertension; *Case Reports in Infectious Diseases; Vol 2012, Article ID 492467.*
11. Akdeniz H, Irmak H, Anlar O, Demiroz AP. Central nervous system brucellosis: presentation, diagnosis and treatment.
12. Young EJ. Brucella species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases.* 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010: 2921-5.
13. Advea-Bartolomé MT, Montes-Martínez I, Castellanos Pinedo F et al. "Neurobrucellosis. Presentacion de 4 casos". *Rev Neurol* 2005; 45:664-666

14. McLean, Russell N, Khan MY. "Neurobrucellosis: CLinical and therapeutic features". Clin Infect Dis 1992; 15(4): 582-590
15. El Koumi M, Afify M, Al-Zahrani S; A prospective study of Brucellosis in children: Relative Frequency of Pancytopenia; Mediterranean Journal of Hematology and Infectious diseases; ISSN 2035-3006; febrero 16.2013.
16. Ceran N, Turkoglu R, Erdem I; Neurobrucellosis: clinical, diagnostic, therapeutic features and outcome. Unusual clinical presentation in an endemic region; Infect Dis 2011; 15 (1): 52-59.