

Pancitopenia secundaria a infección por *Brucella abortus*

Una presentación poco frecuente

Pancytopenia secondary to a *Brucella abortus* infection

A rare presentation

DANIELA ARIAS-MARIÑO, LORENA GARCÍA-AGUDELO, ALEJANDRO ROJAS-URREA, HÉCTOR JULIÁN CUBILLOS-VEGA • YOPAL (COLOMBIA)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2024.2925>

Resumen

La brucelosis es una enfermedad antropozoonótica de gran importancia en salud, con características clínicas y paraclínicas variables que dificultan su diagnóstico. Se presenta el caso de un paciente de 30 años proveniente de zona rural, con síntomas inespecíficos y hallazgos al examen físicos dados por ascitis, hepatoesplenomegalia y alteraciones cutáneas. Paraclínicos evidenciaron pancitopenia, alteración en función hepática, reactantes de fase aguda elevados y estudios imagenológicos con hepatoesplenomegalia, ante sospecha de infección asociada, se realiza estudios inmunoserológicos con hallazgos de Rosa de Bengala positivo, antígenos febriles con *Brucella abortus* positivo en 1:640 diluciones. La pancitopenia secundaria a infección por *Brucella*, es una característica paraclínica poco frecuente, que dificulta aún más su diagnóstico, deteriorando la notificación epidemiológica de esta enfermedad. (*Acta Med Colomb* 2024; 49. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2024.2925>).

Palabras clave: *brucellosis*, *Brucella abortus*, *pancitopenia*, *zoonosis*, *Colombia*.

Abstract

Brucellosis is an anthrozoönotic disease that is very important in healthcare, with varying clinical and paraclinical characteristics that make it difficult to diagnose. We present the case of a 30-year-old patient from a rural area with nonspecific symptoms and physical exam findings of ascites, hepatosplenomegaly and skin disorders. Laboratory tests showed pancytopenia, abnormal liver function, and elevated acute phase reactants, and imaging studies revealed hepatosplenomegaly. With the suspicion of an associated infection, immunology and serology tests were run, showing a positive Rose Bengal Test and *Brucella abortus*-positive febrile antigens at a 1:640 dilution. Pancytopenia secondary to a *Brucella* infection is a rare laboratory characteristic which makes the diagnosis even more difficult, worsening the epidemiological notification of this disease. (*Acta Med Colomb* 2024; 49. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2024.2925>).

Keywords: *brucellosis*, *Brucella abortus*, *pancytopenia*, *zoonosis*, *Colombia*.

Dra. Daniela Arias-Mariño: Especialista en Bioética; Dra. Lorena García-Agudelo: Especialista en Epidemiología; Dr. Alejandro Rojas-Urrea: Médico General, Magíster en Salud Pública; Dr. Héctor Julián Cubillos-Vega: Especialista en Medicina Interna.

Hospital Regional de la Orinoquia. Yopal (Colombia).

Correspondencia: Dra. Daniela Arias Mariño. Yopal (Colombia).

E-Mail: danielaariasmarino@gmail.com

Recibido: 25/III/2023 Aceptado: 3/VII/2023

Introducción

La brucelosis es una de las enfermedades zoonóticas más importantes en América Latina (1), causada por un cocobacilo gram negativo, aerobio e intracelular, del género *Brucella*. Se han identificado diversas especies patógenas en humanos, la más común a nivel mundial es la especie *Brucella melitensis*, seguido de *Brucella abortus*, *Brucella suis* y *Brucella canis* (2–4). En Colombia, la mayoría de las infecciones en humanos son causadas por la *Brucella abortus*, siendo las infecciones por *Brucella melitensis*

muy poco frecuentes (5). Este patógeno conlleva a más de 500 000 infecciones anuales en todo el mundo (2); así mismo, se calcula que aproximadamente 2.4 mil millones de personas están en riesgo de adquirirla (6, 7), principalmente debido al consumo de alimentos contaminados o actividades laborales con reservorios animales (8) las edades entre 25 y 54 años (66.1%).

Las características clínicas son heterogéneas, de curso fluctuante secundario al mecanismo infeccioso del patógeno, pueden presentar síntomas inespecíficos como cefalea, fiebre

cíclica, artralgias migratorias, mialgias, astenia, anorexia, fatiga, debilidad, sudoración, vómito, diarrea y dolor abdominal (2). Los hallazgos al examen físico dependen de la respuesta inmune del huésped, siendo las manifestaciones más comunes las de origen articular y la afectación biliar y hepatoesplénica (9). En Colombia, debido a sus síntomas poco específicos y la similitud con otras enfermedades prevalentes, la brucelosis se ha convertido en una enfermedad subdiagnosticada (1).

El diagnóstico se realiza mediante el aislamiento del agente infeccioso en muestra de material biológico, otros métodos utilizados son los estudios inmunoserológicos como “Rosa de Bengala” y pruebas competitivas de antígenos específicos ELISA (9). Otros hallazgos paraclínicos adicionales que pueden encontrarse son las citopenias debido al compromiso de la médula ósea y el bazo, manifestándose principalmente en leucopenia y anemia; mientras que las alteraciones plaquetarias como la trombocitopenia, y la pancitopenia son hallazgos poco frecuentes (3, 10).

El tratamiento busca disminuir la sintomatología, así como las tasas de recaídas, se basa en esquemas bimodales de antibioticoterapia (9). El objetivo del siguiente artículo es presentar un caso de pancitopenia asociado a brucelosis, con prueba de aglutinación positiva para *Brucella abortus*, una presentación clínica poco frecuente que requiere mayor atención.

Reporte de caso

Se presenta el caso de un hombre de 30 años proveniente de zona rural del departamento de Casanare, Colombia, con antecedente de trauma craneoencefálico severo por accidente de tránsito en el 2015 con requerimiento de ventilación mecánica invasiva. Consultó por cuadro clínico de un mes de evolución consistente en astenia, adinamia, cambios de coloración en la piel, gingivorragia, dolor a nivel de hemiabdomen izquierdo y sensación de disnea ocasional. Los signos vitales de ingreso mostraban una frecuencia cardiaca 68 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 18 respiraciones por min, tensión arterial 116/78 mmHg, temperatura 36.4 grados, peso 64 kg, talla 160 cm, examen físico con gingivorragia leve, abdomen con ascitis y esplenomegalia, a nivel cutáneo con tinte icterico, equimosis en miembros superiores e inferiores y petequias generalizadas.

Los laboratorios reportaron un hemograma con leucopenia (leucocitos totales: 2110 cel/mm³), anemia normocítica moderada (Hb: 9.5 g/dL), trombocitopenia moderada (recuento manual de plaquetas: 69 300 cel/mm³) que durante la hospitalización progresa hasta rango de trombocitopenia severa (recuento manual de plaquetas: 44 100 cel/mm³), recuento de reticulocitos 1%, con índice de producción de reticulocitos (IPR): 0.3. Función hepática con hiperbilirrubinemia (1.66 mg/dL) a expensas de la bilirrubina directa (0.98 mg/dL), INR levemente elevado (1.48), fosfatasa alcalina con importante elevación (899 U/L), gammaglutamil transferasa (GGT) aumentada (76.52 U/L). Reactantes de

fase aguda con VSG elevada (110 mm/h) y PCR positiva (12 mg/L), LDH elevada (440 U/L). Estudios inmunológicos e infecciosos con factor reumatoide positivo (128 U/L), Coombs directo negativo, pruebas de VIH, anticuerpos de Hepatitis C y antígeno de superficie de hepatitis B negativos. Extendido de sangre periférica con algunas macroplaquetas, leucopenia con linfocitos atípicos, ligera anisocitosis con presencia de microcitos, ligera hipocromia, tiempo de sangría de 3 min 45 seg.

Estudios imagenológicos con ecografía de abdomen total que evidenciaba hepatomegalia, datos indirectos de hipertensión portal, esplenomegalia homogénea, líquido libre en espacio de Morrison y hueco pélvico. Doppler portal que reporta hipertensión portal, hepatoesplenomegalia, hígado aumentado de tamaño de 160 mm, vena esplénica en 1.1 cm. Tomografía de abdomen total contrastado con hepatoesplenomegalia (Figura 1) estriaciones líquidas en ambas goteras parietocólicas, obliteración de los planos grasos en el mesenterio hacia fosa iliaca derecha con pequeñas estructuras ganglionares de aspecto reactivo y atelectasia basal izquierda.

Se llevaron a cabo estudios serológicos con antígenos febriles positivos para *Brucella abortus* 1:640 diluciones y técnica de aglutinación Rosa de Bengala positiva. Ante estos hallazgos, con un diagnóstico de brucelosis, se inició tratamiento con antibioticoterapia bimodal con doxiciclina 100 mg/12 horas y rifampicina 600 mg/día/seis semanas. Actualmente, el paciente continua el manejo de manera ambulatoria, presentando mejoría de la sintomatología.

Discusión

El paciente cursó con un cuadro clínico inespecífico con importantes alteraciones paraclínicas, que generaron dudas diagnósticas, la sospecha inicial era un síndrome mielodisplásico, sin embargo, por los factores de riesgo laborales y demográficos fue posible determinar que cursaba con una infección zoonótica por *Brucella abortus*.



Figura 1. TAC de abdomen simple en corte axial de paciente del Hospital Regional de la Orinoquia con cuadro de Brucelosis donde se aprecia hepatoesplenomegalia.

La transmisión de esta enfermedad ocurre de manera directa por vía aérea, cutánea y conjuntival, y de manera indirecta por ingesta de productos lácteos no pasteurizados y carne inadecuadamente cocida (2, 3). Algunas ocupaciones tienen mayor riesgo de dicha infección, siendo los trabajadores que están en contacto con animales infectados el grupo más afectado, adicionalmente labores en las que se realiza manipulación de carne y vísceras de animales, así como trabajadores en laboratorios son consideradas de alto riesgo (6, 9, 11). El paciente presentado era trabajador en zona rural en contacto permanente con ganado, un factor exposicional importante.

La incubación del patógeno ocurre entre tres días a semanas. Cuando se ingiere este microorganismo, es fagocitado por los neutrófilos y monocitos, posteriormente es transportado por vía hematogena a los sinusoides del hígado, bazo, médula ósea y ganglios linfáticos (2, 9). La sintomatología característicamente es heterogénea con síntomas agudos o crónicos. Los hallazgos al examen físico pueden ser normales o inespecíficos como linfadenopatías, esplenomegalia y hepatomegalia, estos dos últimos evidenciados en el paciente del caso (2, 7, 9). La endocarditis raramente ocurre, pero es la principal causa de muerte (2). Las manifestaciones cutáneas incluyen erupciones maculopapulares, eritema nodoso, ulceraciones, petequias, abscesos y paniculitis (2, 7).

Los métodos diagnósticos utilizados para la detección de estos microorganismos son variados, siendo el aislamiento del patógeno en cultivo el método más eficaz, con mayor sensibilidad si se realiza en médula ósea, sin embargo, estos estudios requieren más tiempo para sus resultados. A nivel serológico el test de cribado Rosa de Bengala puede tener resultados de manera rápida, con una sensibilidad y especificidad de 95 y 100% respectivamente. Otros métodos utilizados son los ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA) y los test de aglutinación, este último positivo en titulaciones mayores de 1:160 en regiones no endémicas y mayores de 1:320 en áreas endémicas, las titulaciones mayores son más específicas (2, 7, 12). El paciente presentó reporte de Rosa de Bengala positivo y antígenos febriles positivos para *Brucella abortus* en 1:640 diluciones.

Las alteraciones paraclínicas más comunes son a nivel de las líneas celulares dado por neutropenia y anemia, siendo más raros los hallazgos de trombocitopenia y pancitopenia con una posible frecuencia entre 2 y 14% de los individuos afectados (10). La patogénesis de la pancitopenia no ha sido claramente establecida, posibles mecanismos asociados son la hemofagocitosis histiocítica, condición caracterizada por la fagocitosis de todos los tipos de células sanguíneas por histiocitos activados, otras condiciones incluyen hiperesplenismo, granulomas o hipoplasia de médula ósea y destrucción inmune (13–15). La brucelosis también se ha relacionado con alteración de enzimas hepáticas y elevación de marcadores inflamatorios (2). El paciente presentó múltiples alteraciones paraclínicas, incluyendo disminución de tres líneas celulares posiblemente asociado al hiperesplenismo.

El tratamiento administrado al paciente se basa en las recomendaciones dadas por la Organización Mundial de la Salud, con una terapia antibiótica bimodal, con medicamentos que presentan sinergia (2, 6, 10). Estos regímenes incluyen doxiciclina y rifampicina por 6 semanas, otras opciones de tratamiento pueden incluir estreptomycin, tetraciclina, trimetoprim-sulfametoxazol y quinolonas (10). Pueden existir otros tratamientos, no obstante, los manejos adicionales a la terapia antibiótica son dependientes de las complicaciones asociadas a la enfermedad, requiriendo individualizar cada caso (2). El objetivo del tratamiento es disminuir el riesgo de recurrencias, el cual ocurre entre 5 y 15% de los pacientes incluso hasta 12 meses después, así mismo busca disminuir el riesgo de cronicidad la cual se desarrolla entre 10 y 30% desarrollaran brucelosis crónicas (5, 16)

Conclusiones

La brucelosis es una enfermedad antropozoonótica de gran importancia pública, a pesar de esto en Colombia no existe una adecuada vigilancia epidemiológica, la cual se encuentra deteriorada por el desconocimiento de su sintomatología y subdiagnóstico por parte de los servicios de salud. Las diferencias socioeconómicas en el país son importantes a la hora de realizar un adecuado control de esta enfermedad, por dicha razón se requiere implementar políticas de concientización sobre el agente causal y su forma de transmisión, siendo prioritario en zonas rurales.

Agradecimientos

Agradecemos al Hospital Regional de la Orinoquía, al Departamento de Investigación y al Departamento de Medicina Interna por permitir la realización de este trabajo.

Referencias

1. Avila-Granados LM, García-Gonzalez DG, Zambrano-Varon JL, Arenas-Gamboa AM. Brucellosis in Colombia: Current Status and Challenges in the Control of an Endemic Disease. *Frontiers in Veterinary Science* [Internet]. 2019 [citado 7 de enero de 2024];6. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2019.00321>
2. Hayoun MA, Muco E, Shorman M. Brucellosis [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 7 de enero de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441831/>
3. Ben Lahlou Y, Benaisa E, Maleb A, Chadli M, Elouennass M. Pancytopenia revealing acute brucellosis. *IDCases*. 2020;23:e01037.
4. Corbel MJ. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization. *World Organisation for Animal Health*. Brucellosis in humans and animals. 2006 [citado 27 de enero de 2024];(WHO/CDS/EPR/2006.7). Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/43597>
5. Mondragón-Lenis IM, Vélez-Londoño JD, Calle D, Sánchez-Jiménez M, Cardona-Castro N. Primer caso confirmado de brucelosis humana por *Brucella melitensis*, una zoonosis presente en Colombia. *Infectio*. 2020;259-61.
6. Pereira CR, Cotrim De Almeida JVF, Cardoso De Oliveira IR, Faria De Oliveira L, Pereira LJ, Zangerônimo MG, et al. Occupational exposure to *Brucella* spp.: A systematic review and meta-analysis. Lin T, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14:e0008164.
7. Bosilkovski M. Brucellosis: Epidemiology, microbiology, clinical manifestations, and diagnosis - *UpToDate* [Internet]. [citado 7 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/brucellosis-epidemiology-microbiology-clinical-manifestations-and-diagnosis#H2161800666>
8. Suárez OL, Fuentes AMO, Pérez EE, Olivera YR, Ascencio YS. Aspectos clínicos y epidemiológicos de la brucelosis humana en tres provincias cubanas (2013-2016). *Revista Cubana de Medicina Tropical* [Internet]. 3 de septiembre de 2022 [citado 13 de enero de 2024];74(2). Disponible en: <https://revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/article/view/784>

9. **Pachón E, Lizarazo F.** Lineamientos para la atención clínica integral del paciente con brucelosis en Colombia [Internet]. *Ministerio Colombiano de Salud*; 2017 [citado 15 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/PAI/lineamientos-brucelosis-colombia.pdf>
10. **Chang C, Beutler BD, Ulanja MB, Uche C, Zdrnja M.** Brucellosis Presenting with Febrile Pancytopenia: An Atypical Presentation of a Common Disease and Review of Brucellosis. *Case Rep Infect Dis.* 2021;2021:2067570.
11. **Álvarez-Hernández NE, Díaz-Flores M, Ortiz-Reynoso M.** Brucellosis, una zoonosis frecuente. *Medicina e Investigación.* 2015;3:129-33.
12. **Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E.** Brucellosis. *NEJM.* 2005;352:2325-36.
13. **Sari I, Altuntas F, Hacioglu S, Kocyigit I, Sevinc A, Sacar S, et al.** A multicenter retrospective study defining the clinical and hematological manifestations of brucellosis and pancytopenia in a large series: Hematological malignancies, the unusual cause of pancytopenia in patients with brucellosis. *American Journal of Hematology.* 2008;83:334-9.
14. **Erdem E, Yildirmak Y, Gunaydin N.** Brucellosis presenting with pancytopenia due to hemophagocytic syndrome. *Turk J Hematol.* 2011;28:68-71.
15. **Iqbal W, Alsalloom AA, Shehzad K, Mughal F, Rasheed Z.** Hemophagocytic histiocytosis: A Clinicopathological correlation. *Int J Health Sci (Qassim).* 2017;11:1-7.
16. **López DRC, Rodríguez LJV, Ortiz EJR, Barón JOB.** Fiebre de Malta: reporte de caso. *Revista Médica de Risaralda* [Internet]. 2021 [citado 15 de diciembre de 2023];27(2). Disponible en: <https://revistas.utp.edu.co/index.php/revistamedica/article/view/24668>

