

Uveítis anterior como manifestación de brucelosis: Reporte de un caso y revisión de literatura

Gerardo León Garnica*,
Rayo Morfín Otero*,
Santiago Petersen Morfín*,
Héctor Raúl Pérez Gómez*,
Esteban González Díaz*,
Eduardo Rodríguez Noriega*.

Anterior uveitis as a manifestation of chronic brucellosis. Case report and literature review

Fecha de aceptación: diciembre 2009

Resumen

La brucelosis es una zoonosis que suele infectar a humanos en México, sobre todo en los estados del norte del país, como Coahuila, Nuevo León, Sonora y Chihuahua, donde no se ha erradicado la enfermedad en el reservorio animal (ganado vacuno, ovino y caprino).

Los casos esporádicos de brucelosis en el ser humano que se presentan fuera de las áreas endémicas son difíciles de diagnosticar, principalmente sus formas de presentación diversa, con síntomas inespecíficos. En la presentación crónica de brucelosis, los sistemas más afectados son el osteoarticular y el ocular.

En ausencia de hemocultivos o cultivos de medula ósea positivos, el diagnóstico de brucelosis en el ser humano se confirma con pruebas serológicas. El tratamiento de la brucelosis es difícil y complicado, pues requiere combinaciones de antibióticos por tiempo prolongado.

Palabras clave: brucellosis, México, zoonosis, brucellosis ocular.

Abstract

Brucellosis is a frequent zoonotic infection of humans in Mexico. This disease occurs commonly in the northern states of Coahuila, Nuevo Leon, Sonora, and Chihuahua, where the disease in cattle, sheep, and goats is not eradicated. The sporadic human cases of brucellosis seen outside of the endemic areas represent a diagnostic challenge due to its diverse, nonspecific clinical manifestations. In chronic human brucellosis, osteoarticular involvement and ocular brucellosis are frequent organ systems affected.

In absence of positive blood or bone marrow cultures, the diagnosis of brucellosis is made with the help of positive serologic tests.

The appropriate treatment of chronic human brucellosis involves the use of combination therapy administered for prolonged periods in order to prevent relapses.

Keywords: brucellosis, Mexico, zoonosis, ocular brucellosis.

Introducción

La brucelosis, causada por *Brucella melitensis*, *Brucella abortus*, *Brucella suis* y *Brucella canis*, es una infección que tiene diferentes reservorios animales; en México, los más frecuentes son vacas, cabras, ovejas, puercos y perros.^{1,4} La infección se transmite a los seres humanos por mecanismos como ingestión de productos lácteos no pasteurizados, contacto con tejido de animales infectados o inhalación de la bacteria, entre otros.¹ La brucelosis es la zoonosis más frecuente

en el mundo, y en México aún es una enfermedad endémica por el reservorio animal.^{5,7}

La incidencia anual de brucelosis en México se calcula de 28.7 casos por millón de habitantes. Los estados más afectados son Coahuila (186 casos por millón), Nuevo León (85 casos por millón), Sonora (57 casos por millón) y Chihuahua (54 casos por millón); en los estados de Sinaloa, Zacatecas, Durango y Guanajuato, la frecuencia es menor.⁶

*Infectología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Instituto de Patología Infecciosa y Experimental, Centro Universitario Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.
E-mail: rayomorfin@gmail.com

La alta incidencia en los estados del norte de México explica en parte que la brucelosis en Estados Unidos se presente sobre todo en las áreas colindantes con la frontera con México.^{8,9} La tasa de infección en las regiones fronterizas es de 0.18 por cada 100 000 habitantes; en el resto de esta zona, de 0.09; y en estados no fronterizos, de 0.02.⁸

En México, la seroprevalencia de brucelosis en la población general es de 3.4%, lo que varía según el estado. Por ejemplo, el Estado de México tiene un porcentaje de prevalencia de 13.5%, y Morelos, de 0.24%.^{10,11} En donadores, la seroprevalencia de sangre fue de 3.6% en 2004, similar a la de una encuesta nacional de la década de 1990.^{10,12}

En México, la enfermedad está relacionada con rebaños de cabras, donde la seroprevalencia fue de 9.8% para el estado de Michoacán, así como mayor en rebaños de más de 34 animales, rebaños en hacinamiento y animales mayores de 24 meses de edad; similar a lo reportado para el Valle de Mexicali.^{13,14} Asimismo, es más común en mujeres entre 29 y 39 años de edad, en primer lugar *Brucella melitensis* seguida de *Brucella suis*.^{3,4}

La brucela es una bacteria difícil de erradicar porque tiene la capacidad de sobrevivir intracelularmente, y como consecuencia se manifiesta en el humano como infección con evolución crónica y recaídas frecuentes a pesar del tratamiento apropiado.¹⁵

En zonas con mayor incidencia, la brucelosis causada por *Brucella melitensis* puede tener una presentación aguda, donde predomina fiebre prolongada, dolor abdominal, hepatomegalia, esplenomegalia, trombocitopenia, pancitopenia y hepatitis.⁹

Una presentación común fuera de las áreas con mayor incidencia en pacientes sin factores de riesgo evidentes es la brucelosis crónica, que se manifiesta según el órgano o sistema afectado.¹⁶ En 36% de los casos de brucelosis crónica predominan los síntomas sistémicos inespecíficos, con afectación del sistema osteoarticular en 25% de los pacientes.¹⁶

En ocasiones, la brucelosis tanto aguda como crónica por *Brucella melitensis* puede afectar el sistema ocular (hasta 82.7%), de la cual la uveítis es la manifestación ocular más común.¹⁷ El daño al sistema ocular es de 7.9% en brucelosis crónica contra 0.7% en la forma aguda.¹⁷ Otras manifestaciones oculares de la brucelosis abarcan coroiditis (32%), panuveítis (9%), papiledema (9%) o hemorragia retinal (9%).¹⁸

En zonas urbanas de México, la brucelosis suele presentarse como padecimiento crónico con manifestaciones en un solo órgano asociado a algunos datos sistémicos.

Se presenta un caso de brucelosis crónica que después de presentar síntomas no específicos desarrolló uveítis, lo que permitió diagnóstico y tratamiento oportuno.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino, 39 años de edad, residente de la ciudad de Guadalajara, Jalisco, México, que acudió por dolor y edema de articulaciones, pérdida de peso, dolor ocular, visión borrosa y enrojecimiento del globo ocular derecho.

En diciembre de 2007 inició con dolor muscular generalizado, acompañado de rigidez en la región lumbar. Estas molestias persistieron, aunque con menor intensidad. En enero de 2008 la paciente inició con dolor ocular, visión borrosa y enrojecimiento del globo ocular derecho. Al evaluarse en el departamento de oftalmología se le diagnosticó uveítis anterior, para lo cual se administró dexametasona tópica.

Sin embargo, se añadió diaforesis nocturna y pérdida de peso. Por motivos de estudios viajó a España. En abril de 2008, la paciente persistió con las molestias oculares y articulares, sobre todo en rodillas, manos y región sacra, y continuó perdiendo peso. Acudió a consulta en el departamento de medicina interna de la universidad de Navarra, Pamplona, España, donde se realizaron varios estudios: factor reumatoide (latex), negativo; s-ECA (enzima convertidora de angiotensina), 73.3 (límite alto); VDRL por hemaglutinación, positivo; VDRL por hemaglutinación indirecta (antígeno treponémico), negativo; PPD (Mantoux), negativo; antígenos de histocompatibilidad (HLA AB, A2, A68, B53, BW4, BW6), negativos; anticuerpos antinucleares, positivos (patrón 1 homogéneo y granular titulación 1/80), y se diagnosticó uveítis anterior y artritis periférica asimétrica oligoarticular, cuyo manejo fue sintomático.

En julio de 2008 se evaluó en nuestra institución. La paciente presentaba artritis de pequeñas articulaciones (dedos de ambas manos) y articulaciones grandes (rodillas, codos y región sacra). Asimismo refirió pérdida de peso hasta ese momento de 8 kg. Durante el interrogatorio minucioso destacó tener una hermana de 42 años de edad a quien se le diagnosticó brucelosis en mayo de 2008. También refirió consumir queso fresco no pasteurizado en octubre y noviembre de 2007. En los estudios de laboratorio destacó una velocidad de sedimentación globular de 30 mm/hr; fosfatasa alcalina, 182 UI/L; examen general de orina con 12 eritrocitos por campo; reacción de Wright-Huddleson, 1:800; 2-mercaptoetanol para brucelosis, positivo 1:640. Se diagnosticó brucelosis y se inició tratamiento con esquema triple, gentamicina, 160 mg/d, por cinco días; vibramicina, 200 mg/d, por seis semanas; y rifampicina, 900 mg/d, por seis semanas. La respuesta terapéutica fue adecuada: desaparecieron las molestias articulares y oculares, y en un seguimiento de tres meses no demostró recurrencia.

Discusión

Este caso es una forma frecuente de casos aislados que se diagnostica en hospitales de referencia en México. Los pacientes con brucelosis crónica tienen manifestaciones sistémicas inespecíficas, como mialgias y dolor muscular localizado en la región lumbar, que presentó nuestra paciente, sin síntomas de brucelosis aguda, como fiebre. El daño a un órgano o sistema ocurre después; como en nuestro caso, que transcurrieron semanas para que aparecieran manifestaciones oculares. La brucelosis crónica permite, por su evolución insidiosa no fatal, que los pacientes con esta variante de presentación clínica continúen con sus actividades regulares, como en el caso que se presenta, que

la paciente pudo viajar a España cinco meses después del inicio de los síntomas y cuatro meses después de aparecer las molestias oculares. En la evaluación en nuestro hospital, las manifestaciones articulares y la uveítis nos orientaron a buscar antecedentes epidemiológicos para brucelosis que apoyaran el diagnóstico, como el de la hermana con brucelosis en mayo de 2008 y el consumo frecuente de queso fresco no pasteurizado de todos los miembros de la familia.

El daño al sistema ocular en forma de uveítis, coroiditis, papiledema o hemorragia retinal puede ocurrir en brucelosis crónica, asociado a menudo a artralgias como síntoma sistémico en 50% de los casos de uveítis por *Brucella*.¹⁷ Es más frecuente el daño ocular unilateral que bilateral (61.5 y 38.5%, respectivamente).¹⁷ Las lesiones oculares desaparecen sin secuelas o dejan complicaciones tipo cataratas en 34.6%.¹⁷ Otras morbilidades menos frecuentes son alteraciones visuales, maculopatía, glaucoma, membrana retinal, atrofia óptica y desprendimiento retinal.¹⁷

El diagnóstico de brucelosis, en especial la variante crónica, en la que los hemocultivos o el cultivo de la médula ósea suelen ser negativos, se basa en la positividad de las llamadas pruebas de hemaglutinación, así como la prueba de 2-mercaptoetanol más hallazgos clínicos compatibles con la enfermedad.^{19,20} Las pruebas serológicas sirven también para valorar el tratamiento adecuado, pues, con una terapia antimicrobiana apropiada, las pruebas serológicas positivas se negativizan 24 meses después.¹⁹

La presencia de títulos altos tiene gran sensibilidad y especificidad, como los encontrados en la paciente de 1:800 en la prueba de Huddleson y de 1:640 en la de 2-mercaptoetanol.^{20,21} Las pruebas de marcadores serológicos tradicionales parecen ser superiores a las de ELISA para IgG, IgM e IgA.²² El PCR para diagnosticar brucelosis aparentemente es mejor para el caso de la variante crónica con daño a un órgano/sistema que los hemocultivos o las pruebas serológicas.²³ El diagnóstico de uveítis (daño ocular) puede

establecerse con cultivos, biopsia o pruebas de aglutinación del líquido intraocular.²⁴

El tratamiento de la brucelosis es difícil y complicado, pues se deben utilizar combinaciones de antibióticos por tiempo prolongado para evitar posibles recaídas posteriores al tratamiento.²⁵ Éstas ocurren con más frecuencia al combinar doxiciclina y rifampicina que al combinar doxiciclina y estreptomicina.²⁵ La terapia triple, como la que recibió nuestra paciente, que combinó doxiciclina, rifampicina y un aminoglicósido, es superior a la combinación de dos antibióticos.²⁵ Las quinolonas en combinación con rifampicina tienen más fracasos que las combinaciones dobles de doxiciclina, rifampicina o doxiciclina y estreptomicina.^{25,26} La duración del tratamiento para evitar recaídas debe ser mayor de 45 días, ya que al compararla con 30 días, éstas fueron mayores al acortar el tratamiento.^{27,28}

Los aislados de brucela en México suelen ser resistentes a la combinación de trimetoprim/sulfametoxazol con una concentración inhibitoria mínima de 90% (CIM 90%) de 8 microgramos por mililitro, en comparación con una CIM 90% de 0.5 microgramos por mililitro para tetraciclinas y quinolonas, de 2 para rifampicina y de 4 para estreptomicina.²⁹

Conclusiones

La brucelosis en el ser humano aún es una patología infecciosa que puede requerir diagnóstico y tratamiento fuera de las zonas endémicas del país. Las manifestaciones clínicas de la brucelosis crónica son diversas, y representan el daño al órgano o sistema afectado. El antecedente de ingestión de productos lácteos no pasteurizados o de brucelosis en uno o más de los miembros de la familia debe alertar a la búsqueda de esta patología en presencia de síntomas como uveítis.

Bibliografía

1. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. "Brucellosis". *N Engl J Med* 2005; 352(22): 2325-2336.
2. Franco MP, Mulder M, Gilman RH, Smits HL. "Human brucellosis". *Lancet Infect Dis* 2007; 7(12): 775-786.
3. Luna-Martinez JE, Mejia-Teran C. "Brucellosis in Mexico: Current status and trends". *Vet Microbiol* 2002; 90(1-4): 19-30.
4. Lucero NE, Ayala SM, Escobar GI, Jacob NR. "Brucella isolated in humans and animals in Latin America from 1968 to 2006". *Epidemiol Infect* 2008; 136(4): 496-503.
5. Corbel MJ. "Brucellosis: An overview". *Emerg Infect Dis* 1997; 3(2): 213-221.
6. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. "The new global map of human brucellosis". *Lancet Infect Dis* 2006; 6(2): 91-99.
7. Ko J, Splitter GA. "Molecular host-pathogen interaction in brucellosis: Current understanding and future approaches to vaccine development for mice and humans". *Clin Microbiol Rev* 2003; 16(1): 65-78.
8. Doyle TJ, Bryan RT. "Infectious disease morbidity in the US region bordering Mexico, 1990-1998". *J Infect Dis* 2000; 182(5): 1503-1510.
9. Troy SB, Rickman LS, Davis CE. "Brucellosis in San Diego: Epidemiology and species-related differences in acute clinical presentations". *Medicine (Baltimore)* 2005; 84(3): 174-187.
10. Lopez-Merino A, Migranas-Ortiz R, Perez-Miravete A et al. "Seroepidemiology of brucellosis in Mexico". *Salud Pública Méx* 1992; 34(2): 230-240.
11. Lopez-Moreno HS, Fonseca-Najar JM, Osuna-Ramirez I, Rendon-Maldonado JG, Uribe-Beltran M de J, Hernandez-Ramirez CV. "Detection of human brucellosis in patients from Sinaloa, Mexico, in 2006". *Salud Pública Méx* 2008; 50(4): 274-275.
12. Torres-Padilla JC, Lopez-Merino A, Garcia-Escamilla RM, Gutierrez-Garcia JN. "Anti-brucella antibody seroprevalence in blood donors for therapeutic ends at three blood banks of the Mexican Institute of Social Security". *Gac Med Mex* 2004; 140(4): 391-398.
13. Solorio-Rivera JL, Segura-Correa JC, Sanchez-Gil LG. "Seroprevalence of and risk factors for brucellosis of goats in herds of Michoacan, Mexico". *Prev Vet Med* 2007;

- 82(3-4): 282-290.
14. Mikolon AB, Gardner IA, Hernandez De Anda J, Hietala SK. "Risk factors for brucellosis seropositivity of goat herds in the Mexicali Valley of Baja California, Mexico". *Prev Vet Med* 1998; 37(1-4): 185-195.
 15. Vrioni G, Pappas G, Priavali E, Gartzonika C, Levidiotou S. "An eternal microbe: Brucella DNA load persists for years after clinical cure". *Clin Infect Dis* 2008; 46(12): e131-e136.
 16. Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H et al. "Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: A retrospective evaluation and review of the literature". *Int J Infect Dis* 2009; 14(3): e257-e258.
 17. Rolando I, Olarte L, Vilchez G et al. "Ocular manifestations associated with brucellosis: A 26-year experience in Peru". *Clin Infect Dis* 2008; 46(9): 1338-1345.
 18. Sungur GK, Haziroilan D, Gurbuz Y, Unlu N, Duran S, Duman S. "Ocular involvement in brucellosis". *Can J Ophthalmol* 2009; 44(5): 598-601.
 19. Roushan MR, Amiri MJ, Laly A, Mostafazadeh A, Bijani A. "Follow-up standard agglutination and 2-mercaptoethanol tests in 175 clinically cured cases of human brucellosis". *Int J Infect Dis* 2009; 14(3): e250-e253.
 20. Mert A, Ozaras R, Tabak F et al. "The sensitivity and specificity of Brucella agglutination tests". *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 46(4): 241-243.
 21. Young EJ. "Serologic diagnosis of human brucellosis: Analysis of 214 cases by agglutination tests and review of the literature". *Rev Infect Dis* 1991; 13(3): 359-372.
 22. Gomez MC, Nieto JA, Rosa C et al. "Evaluation of seven tests for diagnosis of human brucellosis in an area where the disease is endemic". *Clin Vaccine Immunol* 2008; 15(6): 1031-1033.
 23. Mitka S, Anetakis C, Souliou E, Diza E, Kansouzidou A. "Evaluation of different PCR assays for early detection of acute and relapsing brucellosis in humans in comparison with conventional methods". *J Clin Microbiol* 2007; 45(4): 1211-1218.
 24. Rolando I, Vilchez G, Olarte L et al. Brucellar uveitis: Intraocular fluids and biopsy studies". *Int J Infect Dis* 2009; 13(5): e206-e211.
 25. Skalsky K, Yahav D, Bishara J, Pitlik S, Leibovici L, Paul M. "Treatment of human brucellosis: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials". *BMJ* 2008; 336(7646): 701-704.
 26. Falagas ME, Bliziotis IA. "Quinolones for treatment of human brucellosis: Critical review of the evidence from microbiological and clinical studies". *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50(1): 22-33.
 27. Solera J, Geijo P, Largo J et al. "A randomized, double-blind study to assess the optimal duration of doxycycline treatment for human brucellosis". *Clin Infect Dis* 2004; 39(12): 1776-1782.
 28. Ariza J, Bosilkovski M, Cascio A et al. "Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: The Ioannina recommendations". *PLoS Med* 2007; 4(12): e317.
 29. Lopez-Merino A, Contreras-Rodriguez A, Migranas-Ortiz R et al. "Susceptibility of Mexican brucella isolates to moxifloxacin, ciprofloxacin and other antimicrobials used in the treatment of human brucellosis". *Scand J Infect Dis* 2004; 36(9): 636-638.