



A microscopic image showing numerous pink, rod-shaped bacteria, likely Gram-negative bacilli, arranged in clusters and chains. The background is a textured green color. The bacteria are the central focus of the slide's background.

Ateneo Neuro-infectología

Dr. Emilio Salazar
Dr. Steven Tapia Villacís

Caso clínico

SM 26 años. Auto válido. Diestro. Procedente de Durazno. Secundaria incompleta. Vive con pareja y 2 hijas.

AP: Diabetes mellitus insulino requirente (DMIR). Irregular control de cifras de glicemia. Sin repercusiones de órgano blanco (ROB).

AEA:

Realiza tareas en tambo desde los 15 años (ordeño y realizar partos sin equipo de protección personal), ingiere leche vacuna no pasteurizada.

Refiere tener familiares que realizan tareas similares y que han consultado en Policlínica por historia de mialgias y artralgias.



MC: Disminución de agudeza visual.

EA: (01-2022) Consulta en Policlínica de Neurología por cuadro de 3 meses de evolución, insidioso dado por disminución de la agudeza visual bilateral, indolora y progresiva y que en 3 semanas alcanza su máximo umbral llegando a ser visión cuenta dedos.

Además relata de larga data mialgias a predominio de MMII, artralgias, astenia y sensación de parestesias a nivel distal de MMII y MMSS.

No refiere discromatopsia, alteraciones campimétricas, ojo rojo, inyección conjuntival, compromiso de otros pares craneales, déficit motor, cefalea ni otros elementos de focalidad neurológica.

No refiere infecciones, exposición a tóxicos, trastornos alimenticios, elementos de enfermedades autoinmunes sistémicas ni antecedentes familiares de patología neurológica.



Examen Físico Neurológico:

Vigil, orientado en tiempo y espacio. Función ejecutiva y FAI s/p

Pares craneales

- II: visión cuenta dedos bilateral, guiño amenaza presente bilateral y fondo de ojo con marcada atrofia de papila.
- III-IV-VI: MOE sin alteraciones. Pupilas isocóricas, simétricas y reactivas. DPAR en OI
- V: fuerza y sensibilidad conservadas. Reflejo maseterino normal
- VII: sin asimetrías faciales
- Resto de PC s/p

SE: tono normal, fuerzas conservadas, en MMSS reflejos simétricos bilaterales y en MMII hiporreflexia rotuliana y aquilea con cutáneo plantar en flexión bilateral. Coordinación normal. Sensibilidad superficial hipoestesia distal en MMSS y MMII y sensibilidad profunda s/p.



Examen Físico Extra Neurológico

- **PyM:** normocoloreado. Bien hidratado y perfundido
- **CV:** RR 70 cpm, ruidos cardíacos de intensidad normal. No se auscultan soplos
- **PP:** eupneico. MAV + bilateral. No se auscultan estertores
- **ABD:** blando, depresible e indoloro. No se palpan tumoraciones ni visceromegalias
- **OA:** no dolores óseos ni articular, no se evidencian elementos fluxivos.
- **LG:** no se palpan adenopatías en territorios.
- **Piel:** sin evidencia de lesiones cutáneas.



En suma: SM, 26 años, DMIR con control irregular sin ROB, disminución de agudeza visual bilateral progresiva indolora, con evidencia de disfunción de la vía visual de grado moderado a severo.

Planteos Diagnósticos:

Neuropatía Óptica

- Crónica
- Bilateral
- Indolora
- Antecedente ambiental y laboral de realizar tareas en tambo sin medidas de protección personal e ingesta de leche vacuna no pasteurizada.

Etiología:

- Infecciosa
- Tóxica
- Metabólica



Conducta:

Se decide ingreso a Sala de Neurología para completar valoración etiológica

Se solicita:

- **PEV (14/01/2022)** que evidencia respuestas corticales de amplitud disminuida, desconfiguradas, con latencias absolutas aumentadas y con ausencia de asimetría en ambos ojos. Dichos hallazgos corresponden a una **disfunción de la vía visual de grado moderado a severo** por estímulos de ambos ojos
- RNM Cráneo y con Enfoque de Órbitas con Gadolinio que no evidencia alteraciones.
- TC Body sin alteraciones.
- Analítica Sanguínea: HbA1c 9,5%, no leucocitosis, linfocitosis, o hiperplaquetosis.
- Perfil Tiroideo normal
- Serologías para infecciones (CMV NR, sífilis NR, *Toxoplasma* IgG+)
- Dosificación de Vitamina B12 y Ácido Fólico normal



Serología para *Brucella* (01/2022)

BRUCELLA ANTICUERPOS ANTI (BRUMG) DETERMINACIÓN EN SUERO

Método: Enzimo Inmuno Ensayo (EIA) / Muestra: Suero

BRUCELLA ABORTUS IGM

Resultado

NEGATIVOS

Intervalo de Referencia

NEGATIVOS

BRUCELLA ABORTUS IGG

POSITIVOS

NEGATIVOS

BRUCELLA ABORTUS CONFIRMACIÓN

1/320

menor de 1/80

(BRUTA) AGLUTINACIÓN EN SUERO

Método: Aglutinación / Muestra: Suero

- Se plantea cuadro de Neurobrucelosis, se inicia tratamiento con Rifampicina 600 mg + Doxiciclina 100 mg cada 12 horas.
- Se solicita interconsulta a equipo de Enfermedades Infecciosas para valoración y necesidad de ajuste de tratamiento antimicrobiano.



24/02/2022: Valoración en policlínica de infectología. Bajo tratamiento con Rifampicina 600 mg día + Doxiciclina 100 mg cada 12 horas, inicia 12/01.

Paciente refiere persistencia de dificultad visual, visión luz. Niega fiebre u otros elementos sistémicos. Sin cefalea u otra sintomatología neurológica. Acude con acompañante.

EF:

- Sin lesiones en la piel. No se palpan adenopatías.
- Visual: Percepción luminosa, cuenta dedos, niega fosfenos, no miodesopsias.
- Auditivo: Leve hipoacusia derecha.
- Examen cardíaco: No se auscultan soplos. Sin elementos a destacar.
- Abdomen sin visceromegalias.
- Osteoarticular: No dolor articular.



Con resultados de test serológicos para *Brucella*:

- IgM NR / IgG Reactiva
- Aglutinación 1/320

Hallazgos en RMN de encéfalo y TC body: Sin elementos patológicos.

Dudas:

- Frente a cuadro neurológico descrito (foco único) y tiempo de evolución: ¿el patrón serológico corresponde a neurobrucelosis de reciente adquisición? (paciente con exposición laboral crónica a *Brucella*)
- ¿La presentación clínica de la neurobrucelosis a modo de neuropatía óptica requiere una terapia estándar o triple?

Conducta:

Se optimiza tratamiento para neurobrucelosis con compromiso neuropático agregando TMP+SMX 800/160 mg cada 8 horas por 4 semanas con control evolutivo.



03/2022: Control en policlínica de EI. Percepción visual incambiada. Sin nuevos elementos patológicos al examen físico. Completa 8 semanas de tto en total con RIF+DOX+TMP/SMX.

05/2022: En control en Policlínica de Neurología se evidencia cuadro clínico incambiado respecto al egreso. No refiere nueva signo-sintomatología.

Se realiza PEV control (30/05/2022) que evidencia discreta mejoría neurofisiológica de forma bilateral siendo mayor a derecha y manteniendo las características previamente conocidas

Es valorado por Equipo de Salud Ocupacional quienes solicitan:

- Centellograma óseo: sin alteraciones
- ECG: sin alteraciones
- Ecocardiograma Transtorácico: Sin evidencia de EI.
- Ecografía de aparato urinario

En último mes refiere hipoacusia izquierda por lo que se realiza audiograma que evidencia hipoacusia neurosensorial de oído izquierdo.



Se rediscute paciente, en vistas a definir conducta con planteo:

- ¿Recidiva de neurobrucelosis?: nuevo compromiso del VIII par craneal.
- ¿Tratamiento subóptimo? Considerando compromiso de SNC y duración de terapia inicial.

Conductas

- Estudio de LCR (bacteriológico y serológico, PCR para Brucella) y nueva medición de títulos serológicos.
- Re-tratamiento o extensión de tratamiento inicial.
- Valoración oftalmológica.



A microscopic view of Brucella abortus bacteria, which are small, rod-shaped organisms with a characteristic beak-like structure at one end. They are shown in a dense population, with some individual bacteria clearly visible against a background of other cells and debris.

Brucelosis

Revisión bibliográfica



Brucelosis

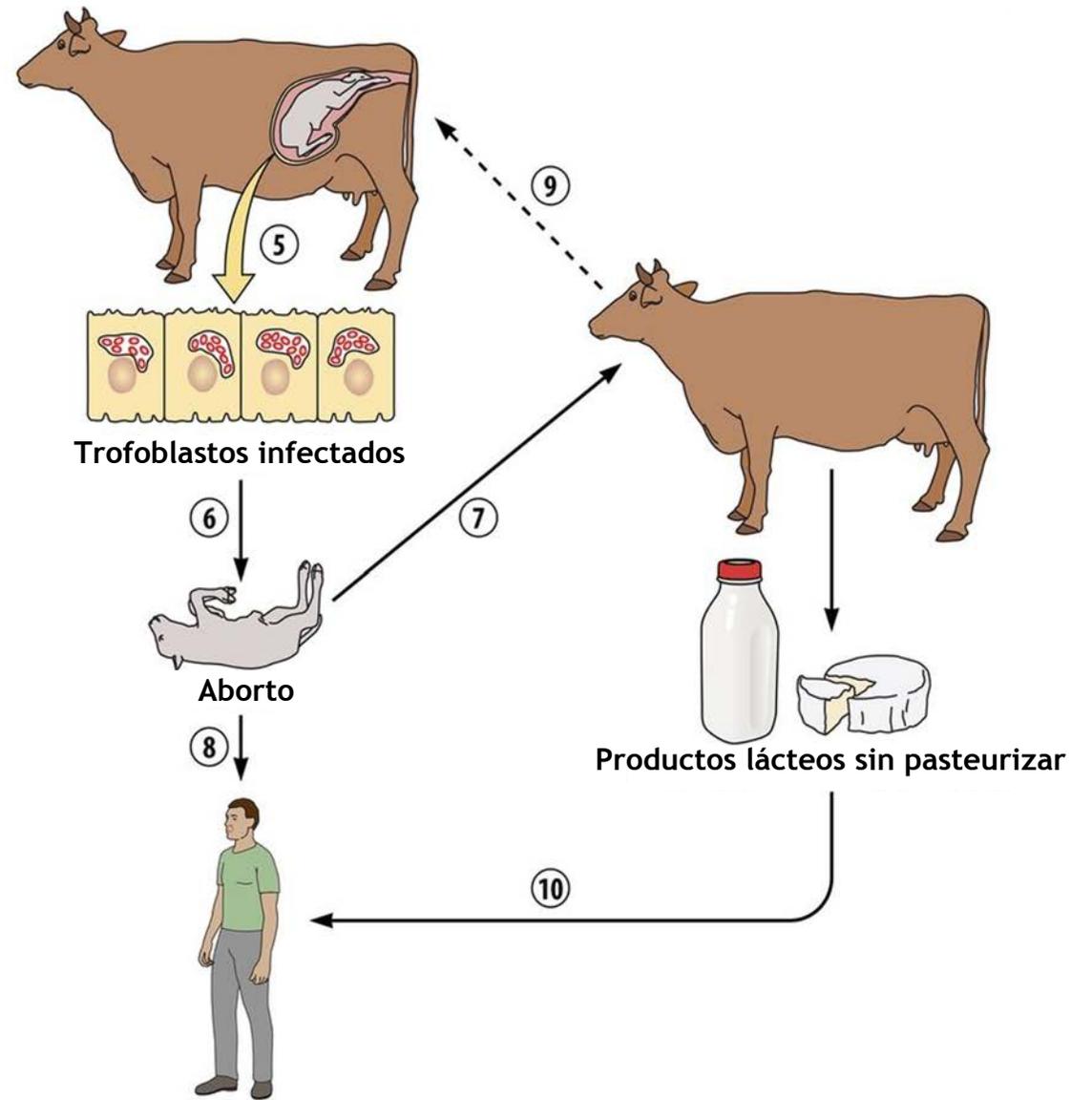
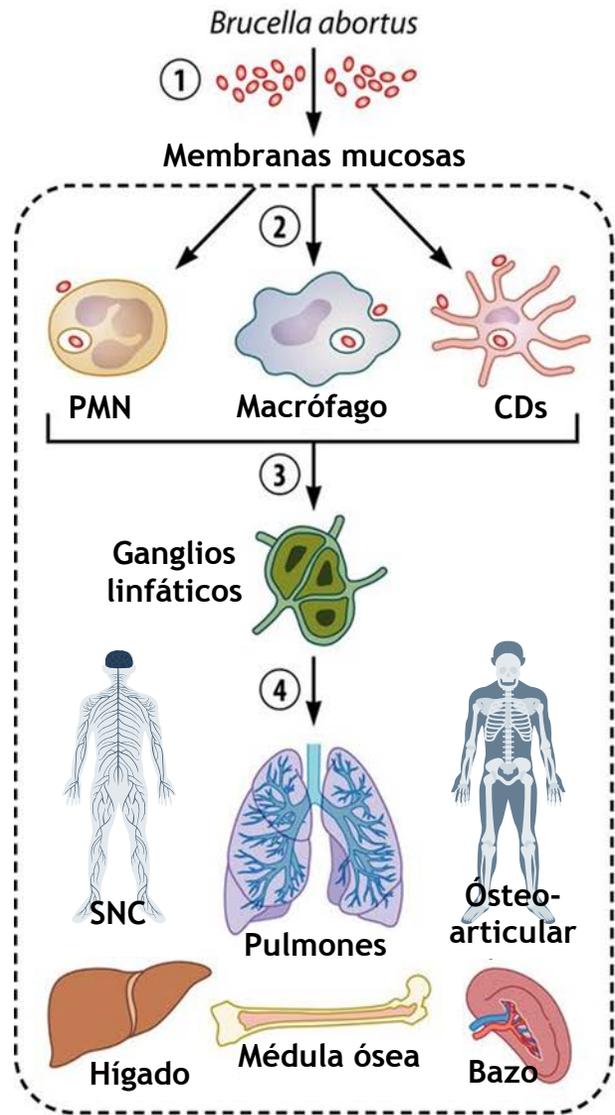
- Antropozoonosis producida por bacterias del género *Brucella*.
- Cocobacilo aerobio intracelular gramnegativo, se localiza en los órganos reproductores de los animales hospederos eliminándose a través de fluidos (orina, leche, restos placentarios).
- Se han identificado alrededor de 12 especies, 4 de las cuales tienen especial relevancia por su patogenicidad.
 - *Brucella melitensis* (presente en ovinos; máxima patogenicidad)
 - *Brucella suis* (presente en porcinos; alta patogenicidad)
 - *Brucella abortus* (vacunos; patogenicidad moderada)
 - *Brucella canis* (perros; patogenicidad moderada)
- La transmisión se produce por: **a) ingestión** a través de productos alimenticios infectados, **b) contacto directo** con un animal infectado o sus secreciones y **c) inhalación** de aerosoles de fluidos contaminados.

Epidemiología

- A nivel global se estima una incidencia de 500.000 infecciones por año, prevalencia variable por región (especialmente en zonas ganaderas).
- En Uruguay se considera una enfermedad de notificación obligatoria semanal.
- Según los datos registrados en el Departamento de Vigilancia Epidemiológica del MSP existieron 21 casos en el período comprendido entre los años 2005 y 2012.
- **Factores de riesgo:**
 - Consumo de lácteos no pasteurizados.
 - Enfermedad ocupacional: trabajadores ganaderos (ovinos, caprinos, porcinos y bovinos), veterinarios en contacto con secreciones de animales.
 - Personal de laboratorio que manipula muestras de pacientes (Agente nivel de bioseguridad 3)
 - Familiares de personas infectadas: transmisión por exposición a fuente común, no por contacto directo o persona a persona.



Ciclo biológico de *Brucella sp.* en los reservorios y el ser humano



Presentación clínica

- **Tiempo de incubación:** Variable entre 1 a 4 semanas.
- Se distinguen 3 formas de presentación clínica:
 - **Aguda:** Compromiso sistémico asociado a fiebre, sin foco evidente, puede progresar a sepsis y choque.
 - **Subaguda:** Fiebre remitente u oscilante, presencia artritis, lumbalgia, sudoración y fatiga.
 - **Crónica:** Afectación localizada o diseminada (artritis, orquitis, hepatitis, encefalomiелitis y endocarditis).
- Frecuencia de presentación por localización:
 - **Osteoarticular** (10-70%, mayor afección de articulaciones sacroilíacas, huesos largos, incluso vértebras)
 - **Genital** (6-8%)
 - **Neurológica** (3-5%)
 - **Cardíaca** (1-3%)

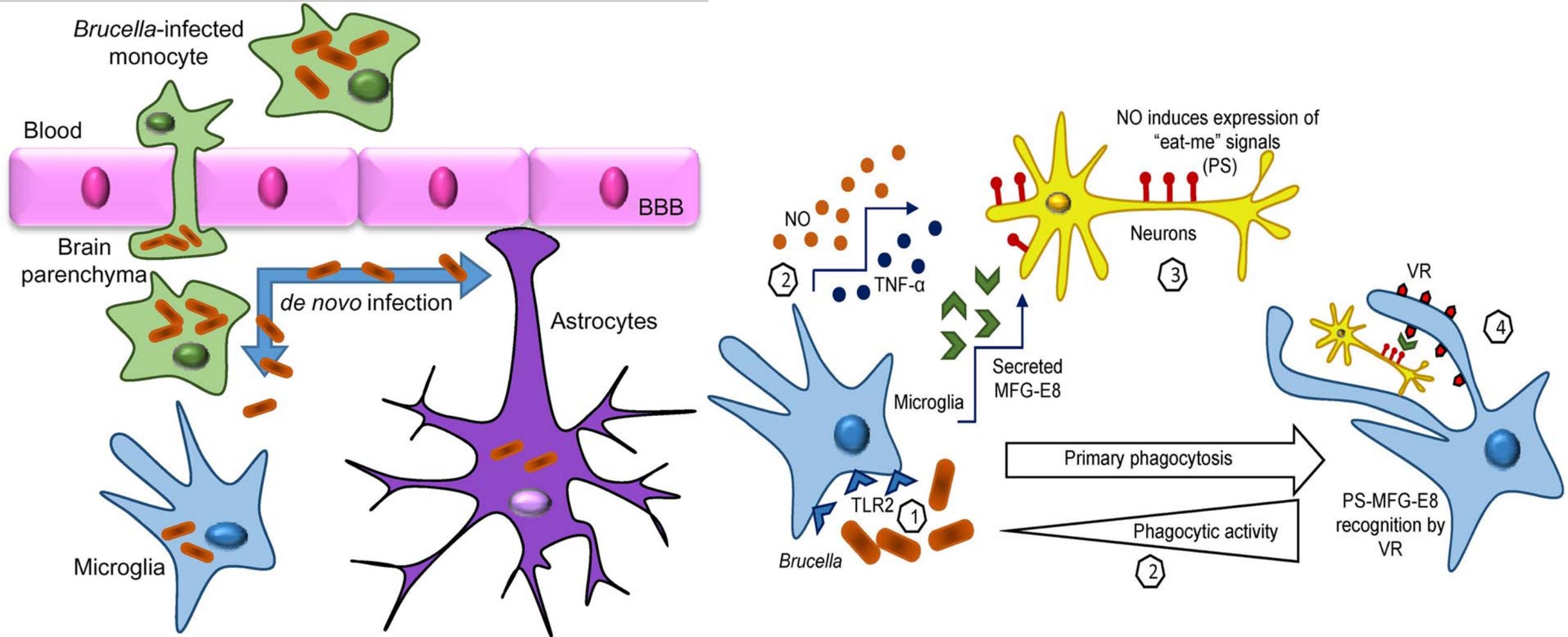


Neurobrucelosis

- Se define como el compromiso neurológico en el contexto de infección por *Brucella*.
- Corresponde entre un 3-5% de los casos de brucelosis.
- Puede desarrollarse **en cualquier etapa** de la enfermedad, siendo un marcador de severidad. Los síntomas neurológicos se presentan < 8 semanas posteriores a la infección.
- Se han propuesto 2 mecanismos de patogenicidad en el SNC:
 - **Primaria:** Daño directo de las neuronas por producción de endotoxinas bacterianas y citoquinas producto de la respuesta inmune inicial.
 - **Secundaria:** Reacción inmunoalérgica por aloantígenos en contexto de infección sistémica o localizada que compromete foco a distancia – respuesta autoinmune con desmielinización central o periférica.



Patogenia



Manifestaciones clínicas

- La neurobrucelosis puede afectar **cualquier parte del sistema nervioso**, puede simular **cualquier enfermedad neurológica** y su presentación puede ocurrir en **cualquier momento** de la infección.
- Los **síntomas más frecuentes** son fiebre, cefalea, pérdida de peso, sudoración (hiperhidrosis) y lumbalgia; la duración de los síntomas puede variar entre 1 semana y 6 meses.
- Al examen físico: elementos de irritación meníngea, confusión, hipoestesia, hepatomegalia y esplenomegalia, compromiso de pares craneales, polineuropatía, polirradiculopatía, paraplejía.
- Pueden presentarse además **signos y síntomas neuropsiquiátricos** que incluyen afasia, depresión, trastorno de personalidad, alucinaciones, agitación y trastornos del comportamiento.

Formas primarias

Meningoencefalitis:

- 50% de los casos de NB. El modo de instalación es variable, pudiendo ser subaguda o crónica. Más frecuente en población pediátrica.

Encefalopatía desmielinizante:

- 10% de los casos de NB. Síndrome piramidal, con paraparesia, alteraciones sensoriales, neuritis óptica retrobulbar, ataxia

Síndrome de la fosa posterior:

- 5% de los casos, se presentan como un síndrome cerebeloso y/o del tronco encefálico.

Neuropatía / polirradiculopatía periférica inflamatoria:

- ~20% de los casos, La afectación primaria de los nervios craneales es la complicación más común de la neurobrucelosis en algunos estudios. Los pares VI, VII y VIII son los más afectados.

Síndromes neuropsiquiátricos:

- Manifestaciones conductuales, de memoria o de la atención sin alteración del estado de alerta o de la conciencia. Se han descrito trastornos psico conductuales, del estado de ánimo y de la personalidad relacionados a la neurobrucelosis.

Formas secundarias

Mielopatía / radiculopatía compresiva:

- La afectación de la médula y las raíces nerviosas se debe al daño de los huesos, las articulaciones, los tejidos blandos adyacentes o los espacios extraaxiales del SNC.
- Generalmente se debe a la compresión de la médula espinal por un absceso o un granuloma.

Síndrome cerebrovascular:

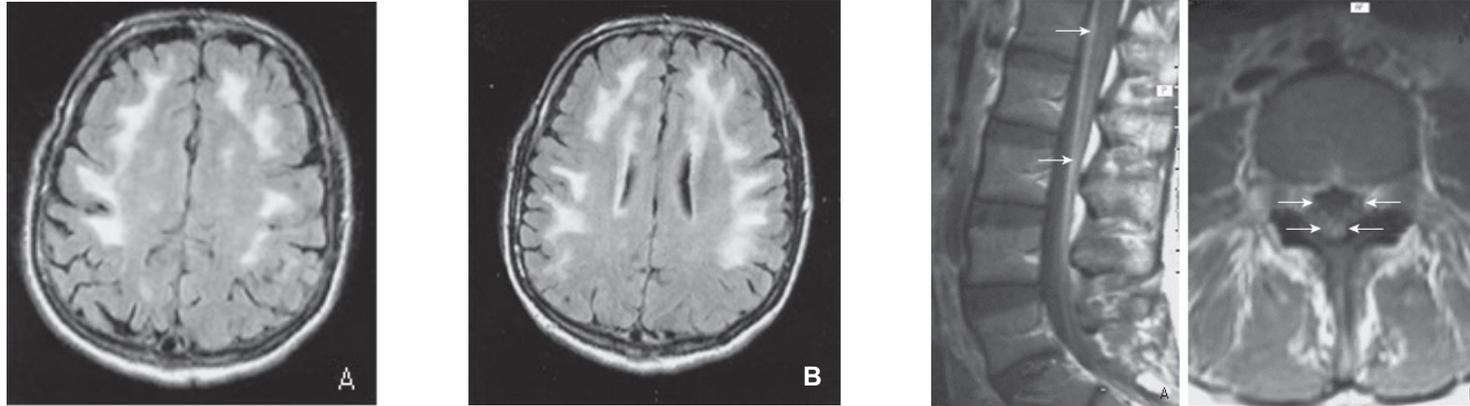
- La afectación cerebrovascular en la neurobrucelosis podría explicarse por dos mecanismos
- Por rotura de un aneurisma micótico.
- Por embolismo séptico de origen cardíaco secundaria a una endocarditis infecciosa.
- Las vasculopatías predisponen a la ocurrencia de ataques isquémico transitorio (AIT) o ataque isquémico constituido.
- El origen de la brucelosis debe ser evocado sistemáticamente ante cualquier accidente vascular ocurrido en un sujeto joven sin factor de riesgo vascular y residente en un país endémico.

Criterios diagnósticos para neurobrucelosis

1. **Clínico:** Presencia de síntomas clínicos compatibles.
2. **Alteraciones LCR:** Hiperproteíorraquia (proteínas >50 mg/dL), leucocitos mayores a $10/\text{mm}^3$ y cociente glucosa LCR/glucosa sérica <0,5).
3. **Microbiológico:** Cultivo bacteriano positivo o resultados de pruebas serológicas para brucelosis en muestras de sangre (serología reactiva y aglutinación con un título $\geq 1/160$) o en LCR (serología reactiva o aglutinación en tubo de suero con cualquier título) o cultivo de médula ósea.
4. **Imagen:** Hallazgos de TC craneal o RMN compatibles con neurobrucelosis.

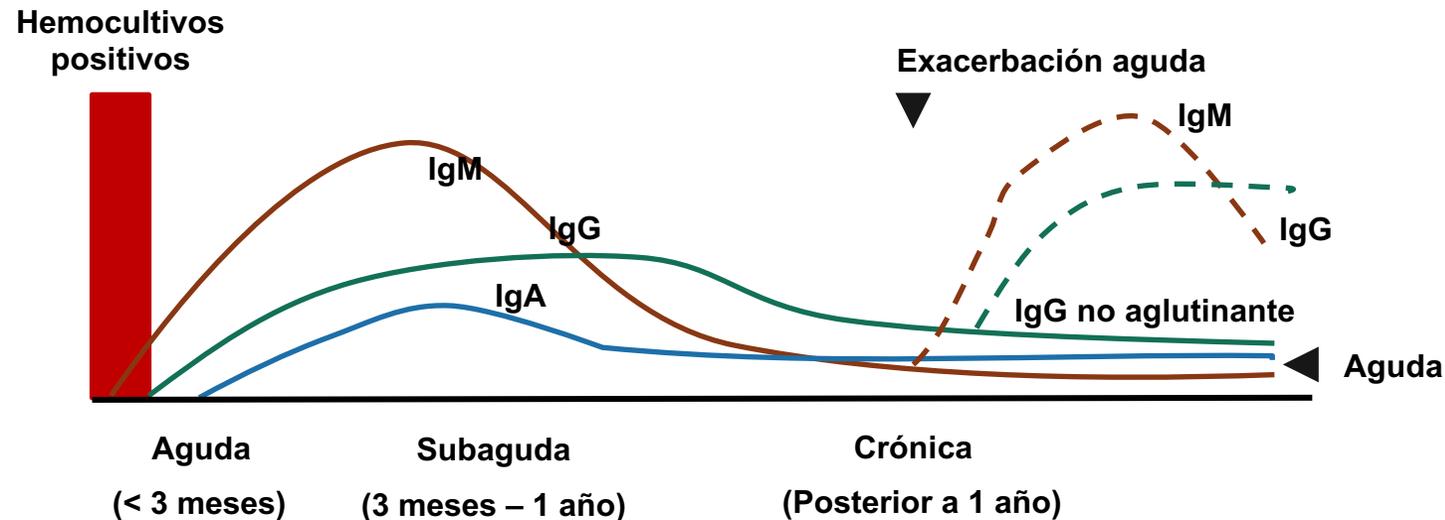


Imagen



- La RMN es más sensible que la TC para observar las lesiones tanto cerebrales como medulares.
- Lesiones asociadas a neurobrucelosis:
 - a) hiperseñal y captación difusa de las meninges con o sin granulomas e hidrocefalia
 - b) abscesos intracerebrales o intramedulares
 - c) infartos lacunares
 - d) hiperseñal difusa de la sustancia blanca hemisférica (sugestiva de vasculitis)
 - e) captación de contraste por las raíces espinales inflamadas (a veces solo las anteriores).

Respuesta serológica en la brucelosis



Persistencia de Acs
Sin tratamiento

- Infección activa
- Exacerbación

Post tratamiento

- Tratamiento subóptimo
- Recidiva
- Re-infección

- **Anticuerpos IgM:** Respuesta inicial (7 días), pico a los 3 meses, declive a partir del 6to mes. Se ha descrito persistencia de IgM hasta 1-2 años de la infección.
- **Anticuerpos IgG:** Incrementan a las 2 semanas. Se produce un aumento constante de IgG hasta las semanas 6 a 8, con disminución progresiva a partir del 6to mes con posibilidad de desaparición a partir del año posterior a la infección.
- **Persistencia de anticuerpos:** difícil diferenciar entre **infección activa, brucelosis previa o re-exposición**, especialmente áreas endémicas.

Test directos

PCR para *Brucella*:

- Técnica sensible y específica (50-90%)
- Se puede realizar en muestras de sangre, suero y LCR en la fase bacterémica aguda y a partir de biopsias o supuraciones tisulares en formas focalizadas
- No se recomienda su uso en brucelosis crónica o en pacientes con antecedentes de tratamiento subóptimo debido a resultados falsos negativos.
- Se ha notificado una sensibilidad del 94,9% y una especificidad del 96,5% con la combinación de la prueba PCR/ELISA .

Cultivo:

- La sensibilidad varía según series (50-90%)
- Rendimiento relacionado a etapa clínica (mejor en fase de bacteriemia).
- El cultivo positivo puede considerarse como estándar de oro para el diagnóstico de brucelosis, especialmente en aquellos con prueba seronegativa.
- En LCR, puede haber falsos negativos.



Test indirectos

Aglutinación

Se basan en la detección de anticuerpos aglutinantes: test de Huddelson / test de Wright

Zonas endémicas: Positivo >1:320

Zonas no endémicas: Positivos >1:80 / 1:160

Test de Rosa de Bengala

Detecta anticuerpos aglutinantes y no aglutinantes.

Puede usarse como screening o confirmatorio.

ELISA

Detecta anticuerpos tipo IgM e IgG

Sens: 83,3% IgM y 41,7% para IgG
Esp: 92,3%

Recomendada para tamizaje

Se requiere confirmar con test de aglutinación y o RBT

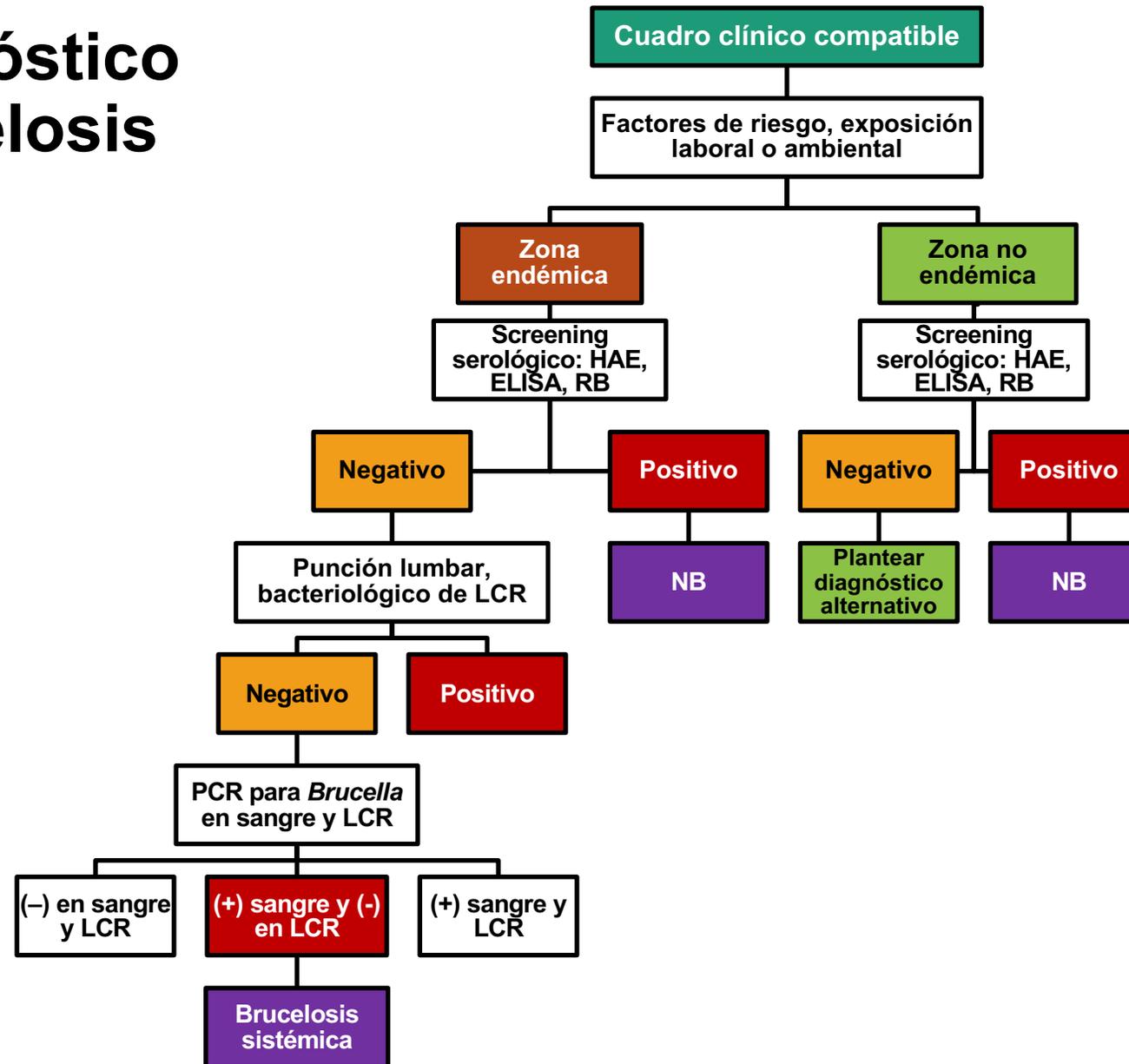


Estudios serológicos

- Los resultados deben interpretarse en el contexto del paciente.
 - Diferentes factores como la edad, el género, el trabajo, embarazo, contacto frecuente con fuentes, infección por otras bacterias intracelulares (*Salmonella sp.*, *Yersinia enterocolitica*)
- En caso de alta sospecha se recomienda repetir a los 7-14 días.
- Para el diagnóstico se combinan **2 test de diferente técnica** especialmente ante sospecha de infección crónica (Anticuerpos aglutinantes vs no aglutinantes).
- En pacientes con brucelosis sin compromiso del sistema nervioso central, no se secretan anticuerpos anti-*Brucella* en el LCR. Detección de anticuerpos en LCR: descartar compromiso BHE.



Algoritmo diagnóstico para Neurobrucelosis



Tratamiento

- No hay un consenso definido en el tratamiento de la neurobrucelosis, la evidencia terapéutica se basa en protocolos realizados y series de casos.
- Se recomienda el uso de antibióticos que atraviesen la barrera hematoencefálica y mantengan concentraciones adecuadas en el LCR y con acción a nivel intracelular.
- El tratamiento inicial se basa en la combinación de doxiciclina y rifampicina, asociadas a un 3er fármaco (Cefalosporina de 3era generación, TMP/SMX, o aminoglucósidos)
- El objetivo del tratamiento debe ser la normalización del citoquímico del LCR y la seroreversión en el LCR.
- Los fracasos terapéuticos son frecuentes, en ocasiones se requieren nuevos ciclos de tratamiento.
- Uso de corticoides: no evaluado en RCTs, reporte de casos revela éxito terapéutico asociado a ATB.



Tratamiento

Formas diseminadas	Con compromiso meníngeo	Con compromiso polirradicular/neuropático
Doxiciclina 100 mg VO/IV cada 12 h + Rifampicina 600-900 mg cada 24 h + Estreptomina* 15 mg/kg IM cada 24 h por 14-21 días	Doxiciclina 100 mg VO/IV cada 12 h + Rifampicina 600 - 900 mg + Ceftriaxona 2 gr IV cada 24 h	Doxiciclina 100 mg VO/IV cada 12 h + Rifampicina 600-90 mg cada 24 h + TMP/SMX 800/160 cada 8 h

*En países donde no se dispone de estreptomina se plantea usar gentamicina a dosis de 5 mg/kg por 7-10 días

- La duración de la terapia con antibióticos varía según la respuesta terapéutica.
 - **OMS:** recomienda una duración mínima de 6 a 8 semanas que puede extenderse, dependiendo del curso clínico.
 - Otros autores: Proponen esquemas de al menos 12 semanas de tratamiento en caso de compromiso del SNC pudiendo extenderse hasta 6 a 24 meses.



Monitorización

- Se debe monitorizar el cumplimiento del tratamiento ATB, así como los contactos.
- Se debe insistir en evitar el contacto con la fuente inicial de infección.
- Una rápida disminución de los títulos de anticuerpos IgG e IgA generalmente indica una respuesta favorable al tto ATB.
- Títulos persistentes o aumentados puede ser un signo de fallo terapéutico, enfermedad residual o recidiva.
- **Reinfecciones:** especialmente en veterinarios y otras personas que están continuamente expuestas a animales, nueva sintomatología compatible con respuesta aguda.



Pronóstico

- La evolución de los signos clínicos es variable bajo tratamiento, la presentación de secuelas dependerá de la inflamación inicial así como el grado de compromiso.
- La pérdida de audición neurosensorial es una de las secuelas más comunes (predilección por el vestibulococlear), puede presentarse además afasias motora, hemiparesia o tetraparesia.
- **Recidivas:** reportadas en un 5 a 10% de los casos. Su presentación clínica puede ser variable desde una forma aguda grave a formas difusas o crónicas.
- **Mortalidad:** varía según las series, de un 0.5% bajo tratamiento antimicrobiano hasta un 27% de los casos sin tratamiento.



Aprendizajes

- La neurobrucelosis es una zoonosis que requiere de un abordaje multidisciplinario por su alto impacto en la calidad de vida del individuo y su compromiso funcional.
- La anamnesis exhaustiva de factores de riesgo (exposición ambiental o laboral) resulta clave para el planteo diagnóstico y el tratamiento oportuno.
- Las manifestaciones a nivel del SNC pueden tener una presentación variable que puede imitar a otras infecciones.
- El diagnóstico serológico supone un desafío en el contexto de zonas endémicas o en pacientes con exposición crónica, especialmente al datar la infección.
- El tratamiento debe individualizarse según el compromiso y evolución clínica, siendo necesario un seguimiento continuo a fin de monitorizarlo.



Gracias por su atención

