

CIENCIAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS  
PRESENTACIÓN DE CASO**Neurobrucelosis evaluada por reibergrama. Presentación de un caso**  
**Neurobrucellosis evaluated by reibergram. A case report**Alberto Juan Dorta-Contreras<sup>1\*</sup>, Cristobal González-Losada<sup>1</sup>, Consuelo Sánchez- Martínez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas "Miguel Enríquez". Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo (LABCEL). La Habana. Cuba.

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas "Miguel Enríquez". Hospital Clínico-Quirúrgico Docente "Miguel Enríquez". La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [adorta@infomed.sld.cu](mailto:adorta@infomed.sld.cu)

**Cómo citar este artículo**

Dorta-Contreras AJ, González-Losada C, Sánchez-Martínez C. Neurobrucelosis evaluada por reibergrama. Presentación de un caso. Rev haban cienc méd [Internet]. 2018 [citado ]; 17(6):908-916. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2450>

Recibido: 11 de septiembre del 2018.

Aprobado: 15 de octubre del 2018.

**RESUMEN**

**Introducción:** La brucelosis es una enfermedad zoonótica y endémica en muchas partes del mundo. La causa principal de la infección se produce por la ingestión de leche no pasteurizada o por el contacto con animales infectados. La neurobrucelosis incluye afecciones en el sistema nervioso central y periférico. Las principales manifestaciones clínicas son la meningitis, la

encefalitis, la neuritis óptica y la periférica.

**Objetivo:** Evaluar, mediante reibergrama, la dinámica intratecal de las clases mayores de inmunoglobulinas y el estado de la barrera sangre/LCR de un paciente con neurobrucelosis.

**Presentación del caso:** Los niveles de IgA, IgM, IgG y albúmina en suero y líquido cefalorraquídeo fueron cuantificados por inmunodifusión. Los

resultados fueron colocados en el reibergrama correspondiente. El paciente mostró síntesis intratecal de las tres clases mayores de inmunoglobulinas, sin disfunción de la barrera sangre/LCR.

**Conclusión:** El estudio neuroinmunológico del líquido cefalorraquídeo puede indicar el curso activo de la respuesta inmune intratecal contra el patógeno, donde la síntesis intratecal de

inmunoglobulinas y el funcionamiento de la barrera sangre/líquido cefalorraquídeo constituyeron los principales marcadores en el diagnóstico de la neuroinflamación.

**Palabras clave:** Brucelosis, neurobrucelosis, neuroinmunología, neuroinflamación, reibergrama, enfermedades zoonóticas.

### ABSTRACT

**Introduction:** Brucellosis is a zoonotic and an endemic disease in many areas around the world. The main cause of infection is the intake of unpasteurized milk or the contact with infected animals. Neurobrucellosis includes pathologic conditions in the central and peripheral nervous systems. The main clinical manifestations are meningitis, encephalitis, optical neuritis, and peripheral neuritis.

**Objective:** To evaluate, through reibergram, the intrathecal dynamics of the major immunoglobulin classes and the blood-CSF barrier function in one patient with neurobrucellosis.

**Case report:** IgA, IgM, IgG and albumin levels in serum and cerebrospinal fluid were quantified by using a radial immunodiffusion technique.

Results were placed in the corresponding reibergram. The patient showed evidences of intrathecal synthesis of the three major immunoglobulins without blood-CSF barrier dysfunction.

**Conclusion:** The neuroimmunological study of cerebrospinal fluid can indicate the active course of the intrathecal immune response against this pathogen, where the intrathecal synthesis of immunoglobulins and blood-cerebrospinal fluid barrier function constitute the main markers in the diagnosis of neuroinflammation.

**Keywords:** Brucellosis, neuroimmunology, neurobrucellosis, neuroinflammation, zoonotic disease, reibergram

### INTRODUCCIÓN

El género *Brucella* spp. está formado por un grupo de cocobacilos gramnegativos pequeños (0,5 a 0,7  $\mu\text{m}$  de diámetro por 0,6 - 1.5  $\mu\text{m}$  de largo), intracelulares facultativos, que no forman esporas y son aerobios.<sup>(1)</sup> Son de crecimiento lento, capaces de reproducirse en las células del sistema mononuclear-fagocítico, lo que

determina una elevada frecuencia de infecciones crónicas y de recidivas.<sup>(2)</sup>

Dentro del género *Brucella* spp. existen cepas responsables de la brucelosis humana: *B. abortus* (vaca o bisontes), *B. melitensis* (cabra/oveja/camellos), *B. suis* (cerdo) y *B. canis* (perro). El esquema epidemiológico, identifica a

*B. melitensis*, que es la causa más común de enfermedad sintomática en los seres humanos.<sup>(1,2,3)</sup>

Estas bacterias son resistentes a la congelación y sensibles a la luz solar y se destruyen con la ebullición y pasteurización, por tanto no es de extrañar que la principal forma de contagio sea por consumo de productos lácteos no pasteurizados, carne de animal infectado o por contacto directo con ellos (ganaderos y en el laboratorio). La transmisión puede ser también por vía percutánea, mucosas o por inhalación (son resistentes a la liofilización).<sup>(1,2)</sup>

La brucelosis es una zoonosis bacteriana de distribución mundial cuya prevalencia real se desconoce por la imprecisión del diagnóstico e inadecuados sistemas de notificación y vigilancia.<sup>(1)</sup> En países de la cuenca Mediterránea, en las zonas occidentales, central y sur de Asia y en parte de África y América del Sur y del Centro, la brucelosis representa aún un grave problema de salud pública.<sup>(1,3)</sup>

En Cuba se ha reportado recientemente un caso humano de endocarditis por brucelosis y la presencia de esta bacteria se reporta en el ganado vacuno de las provincias centro orientales,<sup>(4)</sup> sin embargo, no es una enfermedad frecuente e incluso no aparece ningún paciente con esta enfermedad en el último Anuario Estadístico de Cuba y tampoco se conoce la incidencia ni su prevalencia.<sup>(5)</sup>

La brucelosis es una enfermedad sistémica conocida coloquialmente como fiebre ondulante, por su carácter remitente. Su cuadro clínico inicial suele ser el de una enfermedad febril aguda, pero sus manifestaciones clínicas son muy heterogéneas y la ausencia de un signo

patognomónico que oriente el diagnóstico lo dificulta. Por tal razón, la clínica debe ser reforzada por los estudios bacteriológicos o serológicos.<sup>(1,3)</sup>

La neurobrucelosis incluye las afecciones de las estructuras que conforman el sistema nervioso central (SNC) y periférico. El daño, ya sea de forma directa (por colonización) o indirecta (por desmielinización) de la infección brucellar, produce lesiones estructurales cuyas complicaciones pueden presentarse durante todo el curso de la enfermedad o posterior a la misma.<sup>(6,7)</sup>

La afectación del sistema nervioso se produce a menudo y sobrevienen depresión y letargo, con intensidad variable que puede pasar inadvertido tanto por el paciente como por el médico. La meningoencefalitis linfocítica por *Brucella* spp. es poco frecuente y se ha reportado en alrededor del 3,5-5 % de los casos, la cual es semejante a la tuberculosis cerebral y puede complicarse por abscesos intracerebrales, alteración de diversos pares craneales y rotura de aneurismas.<sup>(1,7)</sup>

El reibergrama o diagrama de las razones de Reiber se basa en una relación hiperbólica entre dos proteínas derivadas de la sangre. Utiliza como patrón de difusión de la sangre al LCR, una de ellas, es la albúmina cuya característica es ser exclusivamente originada en el hígado, por ello toda la albúmina identificada en el LCR procede de la sangre. Cuando se utiliza la albúmina como marcador, se puede identificar la ocurrencia de síntesis intratecal de cualquier otra proteína, como las inmunoglobulinas.<sup>(8,9)</sup>

De esta forma es posible cuantificar la respuesta inmune en el SNC durante la existencia de un proceso inflamatorio local, brindando

importantes datos para el diagnóstico, tratamiento y pronóstico.<sup>(8,9)</sup>

El empleo del reibergrama ha permitido caracterizar distintas enfermedades del SNC con una importante función en su diagnóstico y pronóstico.<sup>(9,10)</sup> En el hemisferio occidental, Cuba fue el primer país en introducir el empleo del reibergrama como herramienta auxiliar para el diagnóstico de enfermedades neurológicas desde

la década de los años 80 del pasado siglo y además ha ampliado el uso de esta carta clínica no solo para las inmunoglobulinas mayores, sino además para la determinación de la síntesis intratecal de IgE, subclases de IgG así como proteínas involucradas en diferentes vías de activación del sistema de complemento como C3c, C4 y MBL.<sup>(11)</sup>

### OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es evaluar, mediante reibergrama, la dinámica intratecal de las clases mayores de inmunoglobulinas y el estado de la barrera sangre/LCR de un paciente con neurobrucelosis.

### PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 44 años de edad, raza blanca y sin antecedentes de ruralidad o contacto directo con animales. Refiere padecimiento de cinco meses de evolución caracterizado por fiebre de origen desconocido, cuantificada entre 39-40 °C, artralgia simétrica de grandes articulaciones. Lesiones en piel, dermatitis y toma del estado general con astenia y anorexia.

En el momento del ingreso mantenía el cuadro anterior y describe nuevos síntomas: cefalea holocraneana resistente a la Dipirona, vómitos, mareos y fotofobia.

Al examen físico general se constata mucosas hipocoloreadas, fiebre de 40 °C y fotofobia. Estado general asténico. Lesiones eritematovesiculoexudativa, con algunas costras. En el SNC se constata rigidez nuchal con signos de Kernig y de Brudzinski positivos. Estado mental alterado dado por desorientación espacial y escala de Glasgow de 14. En el fondo de ojo

se observó papiledema. Reflejo de Cushing negativo.

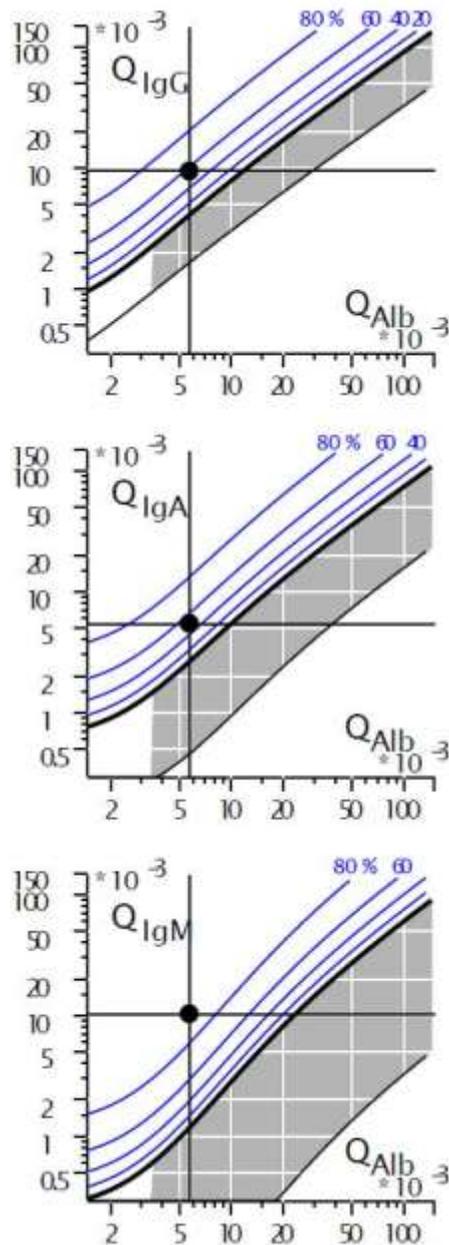
La biometría de ingreso reflejó leucocitosis con desviación a la izquierda, anemia normocítica y normocrómica (10 g/L), recuento plaquetario en valores normales. Proteína C reactiva elevada y velocidad de sedimentación globular acelerada (50 mm por hora). Aumento de las enzimas hepáticas y de la bilirrubina, sin íctero clínico constatable.

El líquido cefalorraquídeo fue de aspecto claro y trasparente, con presión de apertura elevada (200 mmH<sub>2</sub>O), pleocitosis, con predominio linfocitario (400µL), proteinorraquia elevada (0,75 g/L) y glucorraquia disminuida (1,5 mmol/L).

El hemocultivo fue positivo para *Brucella* spp. diagnosticada en el Instituto de Medicina Tropical (IPK). Se confirmó una titulación sérica positiva para *Brucella* 1:1600 y anticuerpos IgG e IgM para *Brucella* positivos en LCR. Estudios hechos por

métodos de biología molecular sugirieron que pudiera tratarse de *Brucella canis*. El estudio neuroinmunológico (Figura) reveló patrón de síntesis intratecal de las tres clases mayores de inmunoglobulinas (IgG+IgA+IgM). La fracción intratecal se comportó en el siguiente orden: IgM>IgG>IgA. Los valores de IgM

sintetizados intratecalmente se encontraron por encima del 80%, lo que traduce una intensa síntesis intratecal de esta inmunoglobulina. No existió disfunción de la barrera sangre-LCR. Estas son características singulares que no se observan frecuentemente y que lo diferencia de otras infecciones del sistema nervioso central.



**Figura.** Reibergrama para evaluar la síntesis intratecal de IgG, IgA e IgM

La resonancia magnética nuclear evidenció lesiones hiperintensas a nivel de la sustancia blanca y de tallo, lo cual se interpretó como lesiones inflamatorias. Para el tratamiento de la brucelosis se indicó terapia antimicrobiana combinada: estreptomina (750 mg a 1 g diariamente por vía intramuscular) y doxiciclina (100 mg dos veces al día durante seis semanas por vía oral) por seis meses por tratarse de enfermedad generalizada y para evitar recidivas.

### DISCUSIÓN

Las especies de *Brucella* al entrar al organismo invaden las células del sistema fagocítico mononuclear y se desarrollan dentro de estas, lo cual induce una respuesta inicial mediada por linfocitos T auxiliares tipo uno. Estos linfocitos, en conjunto con los macrófagos activados, se encargan de eliminar las células infectadas. Cuando las células no pueden ser eliminadas, llegan por vía linfática a los ganglios regionales y de ahí penetran al sistema circulatorio, donde son fagocitadas por los macrófagos y polimorfonucleares. Las bacterias se aprovechan de la fagocitosis, mecanismo defensivo del hospedero, para acceder al citoplasma de los fagocitos infectándolos. De esta forma pueden multiplicarse y acceder a varias regiones del cuerpo, utilizando los fagocitos como vehículos.<sup>(12)</sup>

La infección por *Brucella* daña directamente las meninges y el parénquima cerebral y/o medular, provocando una reacción inflamatoria que genera daños estructurales y desmielinización. La dinámica de la respuesta inmune que ocurre también puede afectar los vasos sanguíneos

Se tomaron muestras de las lesiones en piel, donde se constató dermatitis intersticial y perivascular eosinofílica de etiología alérgica, para lo cual se indicó baños con manzanilla y una vez secas las lesiones, se indicó Triancinolona en pomada y Difenhidramina (1 tableta por vía oral cada 8 horas).

Las evaluaciones neurológicas se realizaron periódicamente 1 vez por semana durante el primer mes. No se comprobó déficit neurológico de ningún tipo.

generando vasculitis<sup>(12,13)</sup> por mecanismos de hipersensibilidad del tipo II.

Es difícil establecer la verdadera prevalencia de la neurobrucelosis debido a su cuadro clínico heterogéneo y a la ausencia de un signo patognomónico.<sup>(1)</sup> Hay mucha similitud, desde el punto de vista clínico, en los síndromes causados por las diferentes especies biológicas de *Brucella*; sin embargo, la *B. melitensis* tiende a originar un cuadro inicial más agudo y agresivo, la *B. suis* induce abscesos localizados y las infecciones por *B. abortus* pueden tener un comienzo más insidioso y se tornan crónicas con mayor facilidad.<sup>(1)</sup>

La *B. canis* es la aparente causa de la neurobrucelosis en este paciente. Las pruebas genéticas e inmunológicas indican que todos los miembros del género *Brucella* están estrechamente relacionados, y algunos microbiólogos han propuesto la reclasificación del género en una especie única (*B. melitensis*), que contenga varias biovariedades. Las infecciones por *B. canis* en los humanos se

asemejan a la brucelosis causada por otras especies de *Brucella*.

En tal sentido, las técnicas de inmunodiagnóstico y de biología molecular han permitido esclarecer casos donde la clínica sugiere una variedad de *Brucella* y la epidemiología otra. Sin embargo, estos métodos altamente sensibles son muy caros y no se dispone de ellos de forma rutinaria en todos los centros de asistencia.

La brucelosis es la zoonosis bacteriana más frecuente en el mundo<sup>(14)</sup> y la invasión del SNC es posible,<sup>(1)</sup> aunque se menciona que es una complicación rara de la infección sistémica por *Brucella*.<sup>(15)</sup>

En el curso de una neurobrucelosis se pueden presentar complicaciones aún más raras tales como la meningitis, polirradiculopatías y daño del nervio óptico.<sup>(16)</sup>

Este caso presentó un cuadro semejante al de una meningoencefalitis linfocítica, según cuadro clínico y estudio del LCR; sin embargo, no se comprobaron alteraciones de la personalidad como pueden presentarse en este tipo de casos;<sup>(1)</sup> ni se identificó padecimiento neurológico periférico, ni alteraciones sensoriales más que la fotofobia, tampoco cambios en la personalidad tales como depresión.

El cuadro clínico sugerente de neurobrucelosis no tenía más de un año de evolución,<sup>(1)</sup> por lo que se concluyó que, al menos la neurobrucelosis se encontraba en estado agudo y no crónico.

El análisis neuroinmunológico, evaluado por reibergrama, evidenció la existencia de un proceso inflamatorio en el sistema nervioso central con patrón de síntesis intratecal de las

tres clases mayores de inmunoglobulinas con una síntesis elevada de IgM, lo cual particulariza este tipo de respuesta del sistema nervioso central. Un patrón de síntesis de las tres clases de inmunoglobulinas se puede identificar en meningoencefalitis herpéticas y en neurosida aunque en el caso que nos ocupa el alto porcentaje de síntesis intratecal de IgM pudiera ser un elemento distintivo aunque por lo poco común de la neurobrucelosis en nuestro medio no permite hacer una generalización en este sentido.<sup>(8,9)</sup>

Las especies de *Brucella* carecen de los factores de virulencia clásicos como exotoxinas y endotoxinas, el lipopolisacárido S (LPS-S) es el mayor determinante de la virulencia de esta bacteria y la respuesta es predominantemente humoral, la cual es la responsable de conferir protección en contra de la infección por esta bacteria.<sup>(10)</sup>

Ante la dificultad para establecer el diagnóstico y la no disposición de métodos de inmunodiagnóstico y biología molecular de forma rutinaria, el reibergrama contribuye al diagnóstico de forma auxiliar pues es capaz de identificar la existencia de un proceso inflamatorio del sistema nervioso central y si este es agudo o crónico.

Por otra parte, la integridad de la barrera sangre/LCR permite determinar qué conducta terapéutica utilizar, es decir, seleccionar un fármaco que difunda mejor o no a través de esta barrera dependiendo de su integridad y así poder predecir si se alcanzarán concentraciones terapéuticas óptimas o no en el SNC.

## CONCLUSIONES

El estudio neuroinmunológico del líquido cefalorraquídeo en casos como este puede indicar el curso activo de la respuesta inmune intratecal contra el patógeno, donde la síntesis intratecal de las inmunoglobulinas mayores y el

funcionamiento de la barrera sangre/líquido cefalorraquídeo constituyeron los principales marcadores en el diagnóstico de la neuroinflamación, estadio y conducta terapéutica.

## REREFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Beeching NJ, Corbel MJ. Brucellosis. En: Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci A, Longo DL, Loscalzo J, editores. *Harrison's, Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill Education; 2015. p. 1067-1072. ISBN: 978-0-07-180216-1
2. Black JG, Black LJ, editores. *Microbiology: principles and explorations*. New York: John Wiley & Sons, Inc; 2008. ISBN 978-0-470-10748-5
3. Schutze GE, Jacobs RF. Brucella. En: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme III JW, Schor NF, Behrman RE, editores. *Nelson. Tratado de Pediatría*. Barcelona: Elsevier; 2013. p. 1024-1026. ISBN 978-84-8086-959-1.
4. García González GS, Saborido Pérez IM, Ramírez Lana L, Ponce de León Avila I. Primer reporte en Cuba de endocarditis infecciosa a consecuencia de brucelosis. *Rev Cubana Med Trop*. 2012; 64(1):65-8.
5. Dirección de registros médicos y estadísticas de salud. *Anuario Estadístico de Salud 2016*. [Internet]. La Habana: MINSAP; 2017 [consultado: 10/11/2018]. Disponible en: <http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/>
6. Colmenero JD, Queipo-Ortuño MI, Reguera JM et al. "Real time polymerase chain reaction: A new powerful tool for the diagnosis of neurobrucellosis". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(7): 10-25.
7. Marques IB, Marto N, Raimundo A, Gil-Gouveia R. Myelitis and Polyradiculoneuropathy With Severe Pain: Unusual Neurological Manifestations as Presenting Symptoms of Brucellosis. *Neurologist*. 2018; 23(4): 131-134.
8. Reiber H. Knowledge-base for interpretation of cerebrospinal fluid data patterns. *Essentials in neurology and psychiatry*. *Arq Neuropsiquiatr* 2016; 74 (6):501-512.
9. Reiber H. Cerebrospinal fluid data compilation and knowledge-based interpretation of bacterial, viral, parasitic, oncological, chronic inflammatory and demyelinating diseases. Diagnostic patterns not to be missed in neurology and psychiatry. *Arq Neuropsiquiatr* 2016; 74(4):337-350.
10. Padrón-González AA, González-Losada C, Dorta Contreras A. Empleo del Reibergrama en manifestaciones neurológicas del dengue. *Rev haban cienc méd* [Internet]. 2017 Oct [consultado: 10/11/2018 ];16(5):711-719 Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729-519X2017000500005](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2017000500005)
11. Meijides-Mejías C, Assama R, Dorta-Contreras A. Una mirada a la neuroinmunología

en Cuba. Rev Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2018 [consultado: 10/11/2018]; 44(1). Disponible en:

<http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1586>

12. Pratt AJ, DiDonato M, Shin DS, Cabelli DE, Bruns CK, Belzer CA, et al. Structural, Functional, and Immunogenic Insights on Cu, Zn Superoxide Dismutase Pathogenic Virulence Factors from *Neisseria meningitidis* and *Brucella abortus*. J Bacteriol. 2015; 197(24): 3834-47.

13. Tarfarosh SF, Manzoor M. Neurological Manifestations of Brucellosis in an Indian Population. Cureus. 2016. 12;8(7):e684.

14. Lemnouer A, Frikh M, Maleb A, Ahizoune A, Bourazza A, Elouennass M. Brucellosis: A cause of meningitis not to neglect. ID Cases. 2017; 10:97-99

15. Farhan N, Khan EA, Ahmad A, Ahmed KS. Neurobrucellosis: A report of two cases. J Pak Med Assoc. 2017; 67(11): 1762-1763.

16. Dar W, Latief M, Dar I, Sofi N. Meningitis, polyradiculopathy, and optic nerve involvement in neurobrucellosis: A rare clinical presentation. Neurol India. 2017; 65(5):1142-1144

#### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

#### **Contribución de autoría**

Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.