

Reactivación de brucelosis en paciente receptor de trasplante hematopoyético autólogo: reporte de caso

Reactivation of brucellosis in an autologous hematopoietic transplant recipient: a
case report

Juan Carlos Jaime Fagundo^{1*} <http://orcid.org/0000-0003-3665-9424>

Wilfredo Roque García¹ <https://orcid.org/0000-0002-9442-5792>

Yamilé Quintero Sierra¹ <https://orcid.org/0000-0002-6872-4326>

Francisco Valdés Cabrera¹ <https://orcid.org/0000-0002-8176-8438>

Leónides Castellanos Hernández² <https://orcid.org/0000-0002-5649-4068>

¹Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

²Universidad de Pamplona. Norte de Santander, Colombia.

*Autor para la correspondencia: rchematologia@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La brucelosis es la zoonosis más frecuente, producida por el género *brucella*, que afecta a varias especies de mamíferos y dentro de ellos a los humanos. Se transmite al hombre por contacto directo con los animales infectados, por sus excretas o por la ingestión de productos no pasteurizados. En los últimos años se ha descrito un incremento de la enfermedad en los pacientes inmunocomprometidos.

Objetivo: Describir la reactivación de la brucelosis en paciente receptor de un trasplante hematopoyético, su curso y manejo.

Presentación de caso: Se presenta una paciente con linfoma de Hodgkin y antecedentes de brucelosis que recibió un trasplante hematopoyético autólogo mieloablatoivo. Después de la recuperación hematológica, inició con cuadro de fiebre, diaforesis, dolores articulares y hepatoesplenomegalia. Se le diagnosticó brucelosis, por lo que se inició tratamiento con doxiciclina y rifampicina, con lo que se logró la eliminación de los síntomas y la negativización de las pruebas evolutivas.

Conclusiones: La brucelosis puede mantenerse meses o años asintomática y reactivarse después de la inmunosupresión en los pacientes trasplantados. Su sospecha y rápido tratamiento puede lograr la curación y evitar complicaciones.

Palabras clave: brucelosis; trasplante hematopoyético; inmunosupresión; linfoma de Hodgkin.

ABSTRACT

Introduction: Brucellosis is the most frequent zoonosis, produced by the genus *brucella*, which affects several species of mammals, including human beings. It is transmitted to persons by direct contact with infected animals, by their excreta or by ingestion of unpasteurized products. In recent years, an increase has been described in immunocompromised patients.

Objectives: To describe the reactivation of brucellosis in a hematopoietic transplant recipient patient, its course and management.

Case presentation: A patient with Hodgkin's lymphoma and a history of brucellosis is presented; that she received a myeloablative autologous hematopoietic transplant. After haematological recovery, she started with symptoms of fever, diaphoresis, joint pain and hepato-splenomegaly. She was diagnosed with brucellosis, so treatment with doxycycline and rifampin was started, which eliminated the symptoms and made the evolutionary tests negative.

Conclusions: Brucellosis can be asymptomatic for months or years and after immunosuppression it can be reactivated in transplanted patients. Suspicion and prompt treatment can bring about a cure and avoid complications.

Keywords: brucellosis; hematopoietic transplantation; immunosuppression; Hodgkin's disease.

Recibido: 08/09/2021

Aceptado: 15/11/2021

Introducción

La brucelosis es una de las zoonosis más frecuentes en todo el mundo. También llamada “fiebre de Malta”, “fiebre mediterránea”, “fiebre ondulante o enfermedad de Bang”. Es una enfermedad zoonótica infecciosa de distribución mundial producida por bacterias del género *brucella*, que afecta a varias especies de mamíferos, incluidos los humanos que produce, entre otros síntomas, un cuadro febril inespecífico.^(1,2)

Se estima que provoca más de 500 000 casos nuevos al año. Se transmite a los seres humanos mediante el consumo de productos lácteos no pasteurizados, carne infectada de ganado doméstico o contacto con fluidos de animales infectados, vivos o muertos.⁽³⁾

La enfermedad está controlada en la mayoría de los países desarrollados, pero han aparecido nuevos focos de reemergencia durante los últimos años, lo que modifica su epidemiología.⁽⁴⁾ Es endémica en regiones de Asia, África y Sudamérica, por lo que constituye un problema importante de salud pública, debido al impacto en morbilidad y pérdidas económicas que esta zoonosis provoca, tanto en humanos, como en animales.⁽⁵⁾

La incidencia y prevalencia es mayor en la región del Mediterráneo, Asia Occidental, algunas partes de África y América (Costa Rica, EE. UU., México, Brasil, Perú, Colombia, Uruguay y Argentina).⁽¹⁾

La especie de mayor prevalencia a nivel global es la *Brucella abortus*, sin embargo, la *Brucella melitensis*, es la especie más asociada a una expresión clínica más grave en humanos, debido a la dificultad que supone la erradicación en cabras y ovejas de ganadería extensiva en las regiones endémicas. Otras especies (*suis* y *canis*) también pueden tener significación clínica, aunque la relevancia estadística de estas, está limitada a áreas endémicas muy restringidas.⁽⁶⁾

Los síntomas característicos son fiebre de duración variable, cefalea, fatiga, diaforesis, mialgias, pérdida de peso, anorexia y malestar generalizado. El examen físico es inespecífico; el hallazgo más frecuente, en el 30 – 50 % de los casos es la hepatomegalia o esplenomegalia. En los últimos años se ha descrito un incremento de las infecciones en los pacientes inmunosuprimidos.^(7,8)

El tratamiento específico es el uso de antibióticos, las combinaciones más usadas son las propuestas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) que contemplan dos opciones: ambas incluyen la doxiciclina, combinada con estreptomina o con rifampicina durante 12 semanas.⁽⁸⁾

Se presenta una paciente, con diagnóstico de linfoma de Hodgkin y antecedentes de brucelosis, a la que se le realizó un trasplante hematopoyético autólogo con cuadro de reactivación de la infección por este germen. Se describe la sintomatología, los exámenes realizados y su tratamiento y evolución.

Presentación del caso

Paciente femenina de 38 años de edad, con antecedentes de haber vivido algunos años en México, donde presentó cuadro de fiebre y sudoraciones, por lo que se le realizaron estudios, que incluyeron el examen de rosa de Bengala, con resultado positivo y se inició tratamiento con doxiciclina y rifampicina. Algunos días después, se detectó la presencia de adenopatías y se

realiza la exéresis de una de ellas, con biopsia e inmunohistoquímica concluyente para el diagnóstico de un linfoma de Hodgkin variedad esclerosis nodular. Debido a este nuevo diagnóstico se atribuye la sintomatología al linfoma y se suspende el tratamiento con los antibióticos antes mencionados.

Posteriormente regresó a Cuba, donde se le repitieron los exámenes antes de iniciar evaluación de la enfermedad y la quimioterapia.

Se realizó estudio de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, siglas en inglés) para brucella y el resultado fue negativo. Se evaluó y estadificó como linfoma de Hodgkin estadio III₂B.

La paciente recibió seis ciclos de quimioterapia ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina), y se logró una respuesta parcial, por lo que se le realizaron tres ciclos de ESHAP (etopósido, metilprednisolona, citarabina y cisplatino), así como radioterapia mediastinal y supraclavicular. En la evaluación al terminar este tratamiento, persistió una pequeña lesión activa pulmonar, por lo que se decidió realizar un trasplante hematopoyético autólogo. Se utilizó sangre periférica como fuente de células hematopoyéticas y se empleó el esquema BEAM (carmustine, etopósido, citarabina y melfalán) como régimen de acondicionamiento.

El implante se logró al día +13, después de varios episodios febriles, por los que la paciente recibió varios antibióticos como ceftazidima, meropenem, colistina, fosfomicina, ciprofloxacino, vancomicina y linezolid, además anfotericin B liposomal. Los exámenes complementarios mostraron un incremento en los valores de proteína C reactiva (350 mg/L). Por la persistencia del cuadro febril se le realizó un ecocardiograma, que resultó negativo a endocarditis.

Cuatro días después, comenzó con un cuadro digestivo, dado por vómitos y dolor abdominal, con aumento importante del tamaño del hígado y el bazo, así como presencia de un tinte icterico y sudoraciones. El ultrasonido abdominal mostró hepato-esplenomegalia con dilatación de la vesícula biliar y engrosamiento de sus paredes. En los exámenes complementarios se observó aumento de la gamma glutamil transferasa (GGT) (558 U/L). El día + 31 se indicó PCR para citomegalovirus y brucellas por los antecedentes antes referido. Se decidió iniciar tratamiento con heparina y ácido ursodesoxicólico, por sospecha de síndrome de obstrucción sinusoidal hepático. Tres días después se recibió el resultado del PCR positivo para brucellas. Inmediatamente se reportó el caso a epidemiología y se inició tratamiento con doxiciclina y rifampicina por 12 semanas. Posteriormente hubo una mejoría clínica, obtenida de forma lenta; con disminución del tamaño del hígado y bazo. Se dio de alta el día +48 y se continuó el tratamiento antibiótico.

En su seguimiento en consulta, el día + 80, se observó un conteo absoluto de neutrófilos (CAN) de 300 x mm³. Se suspendieron ambas drogas y se inició tratamiento con factor estimulador de

colonias de granulocitos (filgrastim) hasta la recuperación de los neutrófilos. Se reinició el tratamiento antibiótico hasta cumplir los tres meses. A los 15 días de terminado el tratamiento se repitió la prueba de PCR para brucelas y se obtuvo un resultado negativo. En la actualidad la paciente se mantiene asintomática, con hemograma y química sanguínea normales.

Discusión

La brucelosis es una de las zoonosis más frecuente en todo el mundo, se transmite a los seres humanos principalmente mediante el consumo de productos lácteos no pasteurizados y carne infectada de ganado doméstico.^(1,2,3)

En el caso que se presenta hay antecedentes de ingestión de carne no bien cocida, así como de algunos tipos de quesos en México. Durante mucho tiempo se mantuvo asintomática, incluso después de varios ciclos de quimioterapia, lo que ha sido reportado por la literatura.⁽⁹⁾ Algunos autores describen casos de pacientes trasplantados que presentan cuadros de la infección.^(10,11,12,13) En algunos casos se reporta la transmisión por la médula trasplantada o por las transfusiones de hemocomponentes en pacientes sin antecedentes de infección por este germen.⁽¹³⁾

Se ha reportado que la mayoría de las neoplasias, en las que se han presentado cuadros de brucelosis son las hematológicas y en pacientes inmunocomprometidos.^(14,15)

En cuanto a la clínica, la paciente presentó fundamentalmente sudoraciones, dolores articulares y hepato-esplenomegalia, lo que ha sido reportado por muchos autores, que refieren que el hígado es el sitio predilecto de la brucella, pues este germen tiene afinidad por el sistema reticuloendotelial y el hígado es el órgano mayor de este sistema.^(16,17)

El tratamiento se inició con los medicamentos sugeridos por la OMS y se observó una buena respuesta, lo que se corresponde con la literatura mundial. Por lo general la combinación más recomendada es la doxiciclina y rifampicina, ya que muchos autores reportan la falta de respuestas y una mayor tasa de recaídas con monoterapia.^(18,19,20,21)

En síntesis, la brucelosis puede estar por mucho tiempo asintomática y reactivarse después de la inmunosupresión, aparición de enfermedades malignas o la utilización de quimioterapia. Su sospecha y diagnóstico temprano, así como el inicio oportuno de la terapia correcta puede lograr la curación y evitar complicaciones.

Referencias bibliográficas

1. Díaz A. Epidemiología de la brucelosis causada por *Brucella melitensis*, *Brucella suis* y *Brucella abortus* en animales domésticos. *Rev sci tech Off int. Epiz* 2013 [acceso 20/06/2021];32(1):43-51. Disponible en: <https://www.oie.int/doc/ged/D12404.PDF>
2. Dean AS, Crump L, Greter H, Hattendorf J, Schelling E, Zinsstag J. Clinical manifestations of human brucellosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(12):e1929. DOI: <https://10.1371/journal.pntd.0001929>
3. Khurana SK, Sehrawat A, Tiwari R, Prasad M, Gulati B, Shabbir MZ, *et al.* Bovine brucellosis-a comprehensive review. *Vet Q*. 2021;1;41(1):61-88. DOI: <https://10.1080/01652176.2020.1868616>
4. Ghanbari MK, Gorji HA, Behzadifar M, Sane N, Mehedi N, Bragazzi NL. One health approach to tackle brucellosis: a systematic review. *Trop Med Health*. 2020;20;48:86. DOI: <https://10.1186/s41182-020-00272-1>
5. Kracalik IT, Abdullayev R, Asadov K, Ismayilova R, Baghirova M, Ustun N, *et al.* Human Brucellosis Trends: Re-emergence and Prospects for Control Using a One Health Approach in Azerbaijan (1983-2009). *Zoonoses Public Health*. 2016;63(4):294-302. DOI: <https://10.1111/zph.12229>
6. Ntirandekura JB, Matemba LE, Kimera SI, Muma JB, Karimuribo ED. Association of Brucellosis with Abortion Prevalence in Humans and Animals in Africa: A Review. *Afr J Reprod Health*. 2018;22(3):120-136. DOI: <https://10.29063/ajrh2018/v22i3.13>
7. Dirección General de Vigilancia de la Salud. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Guía Nacional de Vigilancia y Control de Enfermedades Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica Paraguay. 2015. Paraguay: DGVS; 2015. p.37-43. [acceso 20/06/2021]; Disponible en: <http://dgvms.mspbs.gov.py/files/guiaNacional/Guia-Vigilancia-2015.pdf>
8. Meng F, Pan X, Tong W. Rifampicin versus streptomycin for brucellosis treatment in humans: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2018;13(2):e0191993. DOI: <https://10.1371/journal.pone.0191993>
9. Ögredici Ö, Erb S, Langer I, Pilo P, Kerner A, Haack HG, *et al.* Brucellosis reactivation after 28 years. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(12):2021-2 DOI: <https://10.3201/eid1612.100678>
10. Piedrahita D, Martinez-Valencia AJ, Agudelo Rojas OL, Tafur E, Rosso F. Fatal Brucellosis Infection in a Liver Transplant Patient: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Infect Dis*. 2021;2021:1519288. DOI: <https://10.1155/2021/1519288>

11. Al-Anazi KA, Jafar SA, Al-Jasser AM, Al-Omar H, Al-Mohareb FI. Brucella bacteremia in a recipient of an allogeneic hematopoietic stem cell transplant: a case report. *Cases J.* 2009;2(1):91. DOI: <https://10.1186/1757-1626-2-91>
12. Inayat F, Mahboob M, Ali NS, Bokhari SRA, Ashraf A. Brucellosis in renal transplant recipients: a comparative review of 5 cases. *BMJ Case Rep.* 2018;2018:bcr2018225865. DOI: <https://10.1136/bcr-2018-225865>
13. Rabiei MM, Imanzade F, Hatami F, Hesami H, Irvani SSN, Alavi Darazam I. Brucellosis in transplant recipients: A systematic review. *Transpl Infect Dis.* 2021;23(4):e13604. DOI: <https://10.1111/tid.13604>
14. Rahdar HA, Kodori M, Salehi MR, Doomanlou M, Karami-Zarandi M, Jasemi S, *et al.* Multiple Myeloma or Brucellosis: A Case Report. *Infect Disord Drug Targets.* 2020;20(1):102-5. DOI: <https://10.2174/1871526519666190307123047>
15. Al-Anazi KA, Al-Jasser AM. Brucella bacteremia in patients with acute leukemia: a case series. *J Med Case Rep.* 2007;1:144. DOI: <https://10.1186/1752-1947-1-144>
16. Al-Otaibi FE. Acute acalculus cholecystitis and hepatitis caused by *Brucella melitensis*. *J Infect Dev Ctries.* 2010; 4(7):464-7. DOI: <https://10.3855/jidc.618>
17. Giambartolomei GH, Delpino MV. Immunopathogenesis of Hepatic Brucellosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:423. DOI: <https://10.3389/fcimb.2019.00423>
18. Yousefi-Nooraie R, Mortaz-Hejri S, Mehrani M, Sadeghipour P. Antibiotics for treating human brucellosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10(10): DOI: <https://10.1002/14651858.CD007179.pub2>
19. Głowacka P, Żakowska D, Naylor K, Niemcewicz M, Bielawska-Drózd A. Brucella - Virulence Factors, Pathogenesis and Treatment. *Pol J Microbiol.* 2018;67(2):151-61. DOI: <https://10.21307/pjm-2018-029>
20. Bukhari EE. Pediatric brucellosis. An update review for the new millennium. *Saudi Med J.* 2018;39(4):336-41. DOI: <https://10.15537/smj.2018.4.21896>
21. Qasim SS, Alshuwaier K, Alosaimi MQ, Alghafees MA, Alrasheed A, Layqah L, *et al.* Brucellosis in Saudi Children: Presentation, Complications, and Treatment Outcome. *Cureus.* 2020;12(11):e11289 DOI: <https://10.7759/cureus.11289>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Juan Carlos Jaime Fagundo: concepción de la idea, recopilación de datos en la historia clínica, revisión de la bibliografía, redacción, revisión y aprobación de la versión final del artículo.

Wilfredo Roque García: participó en la recopilación de datos en la historia clínica, revisión del artículo, hizo aportes al informe final y aprobación de la versión final del artículo.

Yamilé Quintero Sierra: colaboró en la búsqueda de datos en la historia clínica, revisión del artículo, hizo aportes al informe final y aprobación de la versión final del artículo.

Francisco Valdés Cabrera: revisión del artículo, hizo aportes al tema epidemiológico y tratamiento y a la aprobación de la versión final del artículo.

Leónides Castellanos Hernández: participó en la redacción y revisión del artículo, hizo aportes al informe final.