

¹Departamento de Neurología y Medicina Interna, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

²Departamento de Neurología & Neurocirugía, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Recibido el 10 de agosto de 2020, aceptado el 16 de noviembre de 2020.

Los autores declaran no tener conflictos de interés. Trabajo no recibió financiamiento.

Correspondencia a:
Dr. Mario Campero
Lo Fontecilla 441, Las Condes,
Santiago, Chile.
mcampero@clc.cl

La brucelosis en el diagnóstico diferencial de las meningitis asépticas: a propósito de un caso

MARIO CAMPERO^{1,2}, RICARDO ESPINOZA¹, CARLOS SILVA²

Aseptic meningitis caused by brucellosis. Report of one case

Aseptic meningitis represents a diagnostic challenge for the clinician. Cytological and chemical parameters are key in the differential diagnosis. Hypoglycorrhachia is a strong predictor of a bacterial origin for aseptic meningitis. We report a 44-year-old male with a history of recurrent febrile headaches admitted with fever and delirium. The initial cerebrospinal fluid (CSF) analysis showed low glucose levels. Magnetic resonance imaging did not show abnormalities. The patient was discharged but was admitted again three weeks later with fever, headache and a stiff neck. The CSF was inflammatory with low glucose levels. Serology for brucellosis was positive. The patient was treated with ceftriaxone and rifampicin with a good clinical response.

(Rev Med Chile 2020; 148: 1844-1847)

Key words: Brucellosis; Headache; Meningitis, Aseptic.

La meningitis aséptica (MA) es un proceso inflamatorio que afecta a las envolturas del sistema nervioso central (SNC)¹⁻³. El concepto "aséptico" está referido a la ausencia de microorganismos en los cultivos habituales para agentes bacterianos en el líquido cefalorraquídeo (LCR)¹⁻³. Un paciente con una MA constituye un desafío diagnóstico y el estudio debe incluir la búsqueda de bacterias, virus, hongos y parásitos^{1,3}. Además, deben considerarse las MA no infecciosas como son las neoplasias que infiltran las meninges¹⁻⁶.

Las características fisicoquímicas y citológicas del LCR constituyen el primer elemento que permiten orientar a una posible causa. El valor de la glucosa en el LCR tiene un alto valor predictivo en el diagnóstico de las MA bacterianas y, particularmente, las piogénicas^{3,4}.

La reacción de polimerasa en cadena (*Polymerase Chain Reaction* o PCR) permite la detección de un amplio número de microorganismos³. Además, se disponen de cultivos corrientes y especiales³.

El estudio citológico y la citometría de flujo son poderosas herramientas para el diagnóstico³.

En este artículo presentamos a un enfermo con una MA causada por una brucelosis con el antecedente de un viaje al extranjero, caracterizada por un síndrome febril prolongado y recurrente. Asimismo, destacamos la utilidad de la hipoglucorraquia en el diagnóstico diferencial.

Caso clínico

Hombre sano de 44 años con el antecedente de un viaje a México un mes antes del inicio de sus síntomas. En forma insidiosa inició una tos irritativa y una cefalea frontotemporal. La radiografía de tórax fue normal. Se asoció una baja de peso estimada en cuatro kg, sin anorexia. A pesar de haber recibido ampicilina en forma ambulatoria. Un mes antes de su ingreso se agregó sensación febril, presencia de una cefalea frontotemporal, incremento de la tos y fiebre oscilante.

Ingresó por un síndrome confusional agitado, con una temperatura axilar de 38,4 °C y rigidez de nuca. Se realizó un escáner de cerebro, sin anomalías. Se inició, empíricamente, ceftriaxona, ampicilina y aciclovir con la sospecha de una meningitis bacteriana o herpética. Se internó en la Unidad de Paciente Crítico.

El estudio de LCR mostró una proteinorraquia de 75 mg/dL, una glucorraquia de 27 mg/dL (glicemia concomitante 126 mg/dL) y 78 glóbulos blancos, 92% mononucleares. La serología para VIH, citomegalovirus, virus de Epstein Barr, criptococo, *Haemophilus*, meningococo y neumococo fueron negativas. Los cultivos corrientes, hongos y Koch resultaron repetidamente negativos. El estudio de resonancia magnética de encéfalo y columna completa no mostraron captación del contraste meníngeo ni radicular ni lesiones focales del SNC.

Los estudios generales no dieron cuenta de un fenómeno inflamatorio, con una VHS, proteína C reactiva y procalcitonina dentro de rangos normales.

El paciente evolucionó sin compromiso de conciencia, tos y cefalea asociada a alzas febriles hasta 39°C. Los hemocultivos y el ecocardiograma fueron negativos. Los estudios de Quantiferon® para TBC, serología para enfermedad de Lyme y VDRL fueron negativos o no reactivos. Una nueva punción lumbar (PL) no mostró células neoplásicas en el frotis de LCR. Un PET (F18-FDG) de cuerpo completo no evidenció zonas hipermetabólicas. Gradualmente, la fiebre comenzó a descender y la cefalea a ceder. Al cabo de diez días se decidió el alta, manteniendo la ampicilina i.v. ante una posible meningitis por *Listeria monocytogenes*.

Durante el alta, se mantuvo afebril durante tres semanas, con una mínima cefalea temporal y tos que fue en regresión. Al final de este periodo, reinició su síndrome febril, con temperaturas axilares de hasta 39,5°C, una intensa cefalea y un examen neurológico normal, salvo la rigidez de nuca. La PL mostró un LCR inflamatorio con 232 mg/dL de proteínas, 75 células (95% mononucleares) y 32 mg/dL de glucorraquia (glicemia de 134 mg/ml).

Considerando el viaje al extranjero, se realizó una prueba de aglutinación para brucela siendo positiva (*abortus/melitensis*) en diluciones de 1:320 y una prueba de ELISA positiva IgG e IgM. Inmediatamente, se inició ceftriaxona i.v. (2 g cada 12 h) y rifampicina oral (600 mg/día). El paciente evolucionó sin nuevas alzas febriles y con una

disminución de su cefalea. No hubo recaída sintomática en los controles posteriores. El paciente dio su consentimiento escrito de manera informada para fines de esta publicación.

Discusión

Las MA no son de fácil diagnóstico^{2,3}. Afortunadamente, hoy disponemos de exámenes que permiten detectar partículas de ADN de diversos microorganismos, además de la determinación de anticuerpos contra estos³. La precocidad de la identificación de un agente causal depende de la gravedad del cuadro clínico. Este factor temporal en el diagnóstico de una MA es muy relevante pues determina el inicio y la duración de la terapia antimicrobiana específica³. De los aspectos del LCR, la hipoglucorraquia es uno de los hallazgos más robusto para plantear una etiología bacteriana². Un valor de 18 mg/dL tiene una muy alta probabilidad que corresponda a una meningitis bacteriana piogénica⁴. Sin embargo, se ha establecido que una cifra entre 20 y 25 mg/dL^{3,4} es más sensible para las MA. Por otra parte, a más baja la glucosa en el LCR, mayor es la mortalidad^{3,4}. La mayor parte de la glucosa en el LCR llega por transportadores activos de los plexos coroideos, capilares ventriculares y subaracnoideos³. Solo una pequeña fracción entra por difusión simple³. El valor normal corresponde a 60% de la glicemia contemporánea a la PL, concepto clave para ponderar "la glucorraquia real"^{3,4}. La hipoglucorraquia se explica por el consumo de la glucosa por las células inflamatorias y microorganismos^{3,4}. No obstante, el mecanismo más importante es por un efecto sobre los transportadores activos de la glucosa^{3,4}. Prueba de ello es la existencia de meningitis virales que pueden tener hipoglucorraquia³. La Tabla 1 muestra la orientación etiológica en función de los valores de la glucosa en el LCR^{1,4}.

En nuestro paciente, la sospecha de una meningitis se confirmó con la elevación de las proteínas y células en el LCR. Aun teniendo repetidamente una hipoglucorraquia, ningún agente infeccioso convencional fue encontrado. Por otra parte, aquellas causas de meningitis infecciosa como la tuberculosis, la sífilis, la neuroborreliosis y el VIH, entre otras, fueron descartadas con los exámenes correspondientes. Destaca que en Chile no han sido descritos casos endémicos de enfermedad

Tabla 1. Hipoglucorraquia: orientación etiológica

Glucorraquia menor A 20-25 mg/dL	Glucorraquia mayor a 20-25 mg/dL
Meningitis bacterianas piogénicas <ul style="list-style-type: none"> - <i>Neisseria meningitidis</i> - <i>Streptococcus pneumoniae</i> - <i>Staphylococcus aureus</i> - Bacilos Gram negativos 	<i>Mycoplasma</i> y <i>Ureaplasma</i> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Meningitis bacterianas asépticas <ul style="list-style-type: none"> - <i>Mycobacterium tuberculosis</i> - <i>Listeria monocytogenes</i> - <i>Borrelia burgdorferi</i> - <i>Brucella melitensis/abortus</i> - <i>Bartonella henselae</i> 	Algunas meningitis virales (ocasionalmente) <ul style="list-style-type: none"> - Virus de la parotiditis - Enterovirus - Herpesvirus tipo 1 - Herpes zóster - Coriomeningitis linfocítica
Meningitis por hongos <ul style="list-style-type: none"> - <i>Criptococcus sp</i> 	Meningitis por treponema <ul style="list-style-type: none"> - <i>Treponema pallidum</i> Meningitis por amebas de vida libre <ul style="list-style-type: none"> - <i>Naegleria fowleri</i> Meningitis neoplásicas Sarcoidosis

Valores estimados para un rango de glicemia de 75 mg/dL-85 mg/dL al momento de la PL.

de Lyme⁷ a pesar haber sido considerada en los diagnósticos diferenciales.

En el paciente no se encontraron células neoplásicas en el LCR (examen citológico y citometría de flujo).

Una meningitis por *Listeria monocytogenes* fue también considerada, aunque esta condición afecta predominantemente a pacientes inmunocomprometidos y embarazadas, pero está documentada en individuos inmunocompetentes^{5,6}. El enfermo recibió ampicilina i.v. en altas dosis con una mejoría de la fiebre y cefalea. Tras la suspensión del tratamiento hubo una recaída sintomática. Finalmente, se asoció la fiebre recurrente y el antecedente de un viaje a México un mes antes del inicio de los síntomas, y se realizó una nueva PL que demostró un LCR inflamatorio con persistencia de la hipoglucorraquia. Se solicitó un estudio de ELISA (IgG e IgM) y una prueba de aglutinación para brucela. Ambas fueron positivas: IgG e IgM en la prueba de ELISA y una dilución de 1:320 en la prueba de aglutinación. En este rango, la prueba de aglutinación es comparable a la PCR, considerada el estándar de oro para el diagnóstico⁸. El paciente fue tratado con ceftriaxona 2 g cada 12

12 h i.v. por 15 días y rifampicina oral 600 mg/día por 6 semanas. Estuvo asintomático a partir de la primera semana de tratamiento.

La brucelosis es la zoonosis más frecuente en el mundo^{9,10}, con una incidencia estimada en 500.000 casos al año, pero con una gran variabilidad regional⁹⁻¹¹. El primer caso informado en nuestro país fue en 1930 por Alessandri y González¹². Olivares y colaboradores¹³ describieron una serie de 13 pacientes diagnosticados con brucelosis en un periodo de 15 años (2000-2016), la mayoría en relación con el consumo de productos lácteos no pasteurizados. Los síntomas predominantes fueron decaimiento y fiebre, sin encontrarse compromiso del SNC¹³. Se estima que la invasión del SNC tiene una frecuencia entre 2-5%, siendo la meningitis aguda o crónica la complicación neurológica más frecuente¹⁴⁻¹⁸. La meningitis representa entre 17 y 74% de los casos de neurobrucelosis (NB) informados en la literatura mundial¹⁴⁻¹⁸. En una de las series más grandes de NB, en un centro de referencia en Kosovo, se describen las características clínicas en 82 pacientes con NB de un total de 648 individuos diagnosticados con brucelosis entre 1991 y 2013¹⁹. De los pacientes con NB, 42%

se manifestó con síntomas radicales, 34% como meningitis, 12,2% como meningoencefalitis, 4% como mielitis transversa y 1% como un accidente vascular¹⁹.

En nuestro paciente, que no se encontraba el agente causal de su MA, pero en el contexto de un cuadro meníngeo y febril recurrente, además del antecedente epidemiológico de un viaje a una zona endémica de brucelosis y una hipoglucorraquia persistente algo mayor a los 25 mg/dL, finalmente nos hizo sospechar una NB. Afortunadamente, la NB tiene una buena respuesta al tratamiento y una baja tasa de mortalidad, aunque hay casos en que puede recurrir^{9,16}.

Referencias

1. Connolly KJ, Hammer SM. The acute aseptic meningitis syndrome. *Infect Dis Clin North Am* 1990; 4 (4): 599-622.
2. Ray P, Badarou-Acossi G, Viallon A, Boutoille D, Arthaud M, Trystram D, et al. Accuracy of the cerebrospinal fluid results to differentiate bacterial from non bacterial meningitis, in case of negative gram-stained smear. *Am J Emerg Med* 2007; 25 (2): 179-84.
3. Tattevin P, Tchamgoue S, Belem A, Benezit F, Pronier C, Revest M. Aseptic meningitis. *Rev Neurol (Paris)* 2019; 175 (7-8): 475-80.
4. Chow E, Troy SB. The differential diagnosis of hypoglycorrhachia in adult patients. *Am J Med Sci* 2014; 348 (3): 186-90.
5. Doolittle BR, Alias A. Application of a prediction rule to discriminate between aseptic and bacterial meningitis in adults. *Hosp Pract (1995)* 2009; 37 (1): 93-7.
6. Shukla B, Aguilera EA, Salazar L, Wootton SH, Kaewpoowat Q, Hasbun R. Aseptic meningitis in adults and children: Diagnostic and management challenges. *J Clin Virol* 2017; 94: 110-4.
7. Villagra M, Martínez MJ. [Lyme disease: about an imported case report]. *Rev Chilena Infectol* 2018; 35 (5): 606-11.
8. Purwar S, Metgud SC, Mutnal MB, Nagamoti MB, Patil CS. Utility of Serological Tests in the Era of Molecular Testing for Diagnosis of Human Brucellosis in Endemic Area with Limited Resources. *J Clin Diagn Res* 2016; 10 (2): DC26-9.
9. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. *The New England journal of medicine* 2005; 352 (22): 2325-36.
10. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis* 2006; 6 (2): 91-9.
11. Ducrottoy MJ, Ammary K, Ait Lbacha H, Zouagui Z, Mick V, Prevost L, et al. Narrative overview of animal and human brucellosis in Morocco: intensification of livestock production as a driver for emergence? *Infect Dis Poverty* 2015; 4: 57.
12. Alessandri RH, González AF. Un caso de infección melitocócica. *Rev Med Chile* 1931; 59: 7.
13. Olivares R, Vidal P, Sotomayor C, Norambuena M, Luppi M, Silva F, et al. [Brucellosis in Chile: Description of a series of 13 cases]. *Rev Chilena Infectol* 2017; 34 (3): 243-7.
14. Bouza E, García de la Torre M, Parras F, Guerrero A, Rodríguez-Creixems M, Gobernado J. Brucellar meningitis. *Rev Infect Dis* 1987; 9 (4): 810-22.
15. Ceran N, Turkoglu R, Erdem I, Inan A, Engin D, Tireli H, et al. Neurobrucellosis: clinical, diagnostic, therapeutic features and outcome. Unusual clinical presentations in an endemic region. *Braz J Infect Dis* 2011; 15 (1): 52-9.
16. Guven T, Ugurlu K, Ergonul O, Celikbas AK, Gok SE, Comoglu S, et al. Neurobrucellosis: clinical and diagnostic features. *Clin Infect Dis* 2013; 56 (10): 1407-12.
17. Karsen H, Tekin Koruk S, Duygu F, Yapici K, Kati M. Review of 17 cases of neurobrucellosis: clinical manifestations, diagnosis, and management. *Arch Iran Med* 2012; 15 (8): 491-4.
18. Turel O, Sanli K, Hatipoglu N, Aydogmus C, Hatipoglu H, Siraneci R. Acute meningoencefalitis due to Brucella: case report and review of neurobrucellosis in children. *Turk J Pediatr* 2010; 52 (4): 426-9.
19. Dreshaj S, Shala N, Dreshaj G, Ramadani N, Ponosheci A. Clinical Manifestations in 82 Neurobrucellosis Patients from Kosovo. *Mater Sociomed* 2016; 28 (6): 408-11.