

Purpura trombocitopénica asociada a Brucelosis

Thrombocytopenic purpura in human brucellosis

ULLOA Víctor*, ROJAS José*, GOTUZZO Eduardo**

*Servicio de Hematología Clínica. Departamento de Medicina HNCH-UPCH

**Unidad de Enfermedades Infecciosas y Tropicales HNCH-UPCH

SUMMARY

Human brucellosis, produces many alterations on the hematopoietic system. The purpose of the present retrospective study, made at the Hospital Cayetano Heredia from 1981 to 1990 was to determine the incidence and clinical features of thrombocytopenic purpura associated to brucellosis. Among 1091 patients with brucellosis, 27 developed purpura during their illness, from these, 22 (81.5%) were hospitalized and 5 (18.5%) were assessed as outpatients. We found 21 females (77.7%) and 6 males (22.3%) patients. Their age was between 2 and 77 years and the mean age was 28.7 years. Twenty one patients (77.8%) developed the acute form of the disease and 6 the sub-acute form. A anemia was found in 23 patients (85.1%), leukopenia in 10 (37%) and thrombocytopenia in 22 (88%). Pancytopenia was present in 10 patients (37%). Bone marrow studies were made in 22 patients, finding increased cellularity 16 (72.2%), megakaryocytic hyperplasia in 11 (50%), histiocyte fagocytosis in 8 (36.4%), bone marrow iron depletion in 13 (59.1%) and granulomata in 2 patients. Corticosteroid therapy was used in all patients with severe thrombocytopenia achieving complete remission in 73%. Three patients underwent splenectomy due to their poor response to steroid treatment. Two patients died of central nervous system bleeding. We discuss the possible mechanisms involved in this disease and the importance of initiating therapy soon after the diagnosis has been made. (Rev Med Hered 1992; 3:87-93)

KEY WORDS: Thrombocytopenia, thrombocytopenic purpura, human brucellosis, purpura.

RESUMEN

Entre los años 1981-1990 se estudiaron las características clínicas de la púrpura trombocitopénica asociada a brucelosis. De 1091 pacientes con brucelosis, 27 presentaron púrpura durante la enfermedad de éstos, 22 (81.5%) fueron hospitalizados y 5 (18.5%) evaluados ambulatoriamente. Veintiuno (77.7%) fueron mujeres y 6 hombres (22.3%). El rango de edad fluctuó entre 2 y 77 años, promedio de 28.7 años. Presentaron anemia 23 pacientes (85.1%), leucopenia 10 (37%) y trombocitopenia 22 (88.0%). Se observó pancitopenia en 10 pacientes (37%). El estudio de médula ósea en 22 pacientes mostró: hiper celularidad en 16 pacientes (72.2%), hiperplasia megacariocítica en 11 (50%), histiocitofagocitosis en 8 (36.4%), ausencia de hierro medular en 13 (59.1%) y granulomas en el coágulo de la médula ósea en 2 pacientes. Se utilizó corticoterapia en todos los pacientes con trombocitopenia severa observándose remisión completa en el 73% de los casos. Tres pacientes necesitaron esplenectomía por

ser refractarios a la corticoterapia. Dos pacientes fallecieron por hemorragia en el sistema nervioso central. (Rev Med Hered 1992; 3: 87-93)

PALABRAS CLAVE: Trombocitopenia, púrpura trombocitopénica, brucelosis humana, púrpura.

INTRODUCCION

El sistema hematopoyético es uno de los más afectados por la brucelosis (1,2,3,4). Se señalan compromisos muy diversos en la esfera hematológica tales como: anemia (5), trombocitopenia (6), pancitopenia (7), agranulocitosis (1), adenomegalia generalizada (8), anemia hemolítica (9), síndrome de Evans (10), crioglobulinemia (11), coagulación intravascular diseminada (2), etc. Una de las presentaciones más llamativas es el síndrome purpúrico constituyendo en muchos casos el motivo inicial de consulta.

La relación entre brucelosis y púrpura trombocitopénica (PT) es reconocida (1,6), pero las características clínicas no han sido detalladas a cabalidad. Estudios de la médula ósea en pacientes con brucelosis revelan hallazgos interesantes como panhiperplasia medular (3,4), proliferación histiocítica con citofagocitosis (4,12), deficiencia de hierro, siendo éste último hallazgo, llamativamente frecuente en los pacientes brucelósicos (2,3,4).

En el presente trabajo se determina la incidencia y las características clínicas de la PT asociada a brucelosis en el Hospital Nacional Cayetano Heredia entre los años 1981-1990.

MATERIAL Y METODOS

Este trabajo retrospectivo incluye a todos los pacientes con brucelosis atendidos entre los años 1981-1990 inclusive, que completaron uno o más de los siguientes criterios de diagnóstico:

1. Aglutinaciones Standard en placa mayor o igual a 1/160.
2. Aglutinaciones Standard en tubo mayor o igual a 1/160.
3. Títulos de anticuerpos bloqueadores mayor o igual a 1/80.
4. Aislamiento bacteriológico de la Brucilla en sangre y/o médula ósea.

Se excluyeron del presente trabajo a los pacientes con enfermedad neoplásica y/o hematológica primaria concomitante, pacientes con otra enfermedad infecciosa asociada y pacientes con brucelosis durante la gestación.

Se evaluó el cuadro clínico de los pacientes y se les realizó los siguientes exámenes auxiliares: hematocrito, hemograma, recuento de plaquetas, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial, dosaje de fibrinógeno, aspiración de la médula ósea.

La respuesta al tratamiento fue determinada como: 1.-Remisión completa (RC), cuando las plaquetas alcanzaron niveles de $150,000/\text{mm}^3$ o más y 2.-Remisión parcial (RP), cuando las plaquetas llegaron a niveles entre $50,000$ y $149,999/\text{mm}^3$. Fue transitoria cuando existió recidiva y continuada cuando no existió recidiva.

Se estableció las frecuencias absolutas y relativas con el programa estadístico (SPSS/PC +). Se realizaron tablas de doble y triple entrada calculando la significancia por el método de Chi-cuadrado; en algunos casos se utilizó corrección de Yates.

RESULTADOS

Se revisó las historias clínicas de 29 pacientes con púrpura y brucelosis, de las cuales se excluyeron 2, una por presentar enfermedad neoplásica (carcinomatosis) y la otra por enfermedad infecciosa (TBC).

De los 27 pacientes, 21 (77.7%) fueron de sexo femenino y sólo 6 (22.2%) pertenecieron al sexo masculino ([Tabla N°1](#)). Las edades fluctuaron entre los 2 y 77 años, con una media de 28.7 años; el grupo de edad mayormente afectado fue el comprendido entre 11 y 20 años (10 pacientes, 37%). No hubo diferencia en los promedios de edades entre los pacientes en estudio y el universo de 1091 pacientes con brucelosis. Veinte pacientes (74%) tuvieron el antecedente de haber ingerido leche de cabra o sus derivados.

De los 1091 pacientes con diagnóstico de brucelosis, 170 (15.5%) fueron hospitalizados; de los 27 pacientes con púrpura asociada a brucelosis 22 (81.5%) fueron también hospitalizados. El tiempo de enfermedad promedio fue de 6.18 semanas. Veintiún pacientes (77.8%) presentaron curso agudo de enfermedad brucelósica y 6 pacientes (22.2%) curso ondulante, ninguno presentó curso crónico. Veintitrés pacientes (85.2%) ingresaron con púrpura asociada a cuadro compatible con proceso infeccioso general, siendo la púrpura el motivo principal de la consulta. Un total de 18 pacientes (66.7%) presentaron púrpura húmeda y 9 pacientes (33.3%) púrpura seca ([Tabla N°2](#)). De los que presentaron púrpura húmeda la epistaxis fue la forma de sangrado más frecuente; seguida por ginecorragia y gingivorragia.

Veintitrés pacientes (85.1%) presentaron anemia, de éstos, en 8 pacientes (34.7%) la anemia fue leve, en 11 (47.8%) moderada y en 4 (17.3%) severa. El porcentaje de anemia se elevó a 90.4% considerando sólo al sexo femenino. Se observó ausencia de hierro en la médula ósea en 13 de 22 pacientes; no hubo relación entre ausencia de hierro medular y anemia severa; doce de los trece pacientes fueron de sexo femenino. Se encontró leucopenia en 10 pacientes (37%), de ellos, 9 presentaron neutropenia y 6 linfopenia. No se encontró pacientes con linfocitosis y/o monocitosis. De los 25 pacientes a quienes se les realizó recuento plaquetario el 88% (22/25) presentaron trombocitopenia, 19 de ellos (86.3%) tuvieron trombocitopenia severa; 11 de éstos 19 pacientes tenían ausencia de hierro medular. Es importante señalar que 10 pacientes tenían cuenta plaquetaria en cifras menores a $1,000/\text{mm}^3$. Anemia con trombocitopenia se observó en 19 pacientes (70.3%); 10 pacientes (37%) presentaron pancitopenia, 4 de éstos tenían esplenomegalia y 7 citofagocitosis, condición con la que la pancitopenia presentó asociación significativa. Se encontró un paciente con síndrome de Evans. Anticuerpos antiplaquetarios séricos fueron investigados en el 48.1% de los pacientes, encontrándose positividad en sólo 2 pacientes (15% de los estudiados). Test de Coombs directo fue investigado en 9 pacientes resultando positivo en 2, uno de ellos con evidencia clínica de anemia hemolítica. El tiempo de protombina fue normal en todos los pacientes; 2/12 pacientes tuvieron tiempo de tromboplastina parcial activado ligeramente prolongado; hipofibrinogenemia fue observada en 3/13 pacientes de los

cuales sólo uno tuvo cuadro clínico compatible con coagulación intravascular diseminada.

Estudio de aspirado de la médula ósea se realizó en 22 pacientes; en 16 (72.7%) se encontró hiper celularidad de la médula ósea a expensas de la serie eritroide, en 6 (27.3%) la médula fue normocelular, no se observó médula ósea hipocelular. Hiperplasia megacariocítica se encontró en 11 pacientes (50%), los otros 11 presentaron megacariocitos en cantidad normal, y ninguno hipoplasia megacariocítica. Ausencia de hierro en la médula ósea se observó en 13 pacientes (59.1%) 12/13 eran de sexo femenino. En 8 pacientes (36.4%) se encontró histiocitofagocitosis de grado leve. En 5 pacientes se observó plasmocitosis medular leve y en 2, moderada. La biopsia de hueso se realizó en 4 pacientes, en 2 de ellos se observó granulomas; estudio histopatológico del coágulo del aspirado de la médula ósea se realizó en 8 pacientes, todos ellos con resultados negativos para granulomas ([Tabla N°3](#)).

Todos los pacientes recibieron tratamiento para la brucelosis, siendo el esquema antibiótico más frecuentemente utilizado la asociación de rifampicina-doxiciclina ([Tabla N° 4](#)). Dieciocho pacientes (66.6%) recibieron tratamiento antibrucelósico entre 3 y 4 semanas y 9 (33.3) por 6 semanas. Veintidós pacientes (81.4%) recibieron corticosteroides. El esquema utilizado en todos los casos fue prednisona a dosis de 1 a 1.5 mg/kg/ d por vía oral o su equivalente en dexametasona por la vía endovenosa. Diecinueve de los 22 pacientes tuvieron trombocitopenia severa, 2 pacientes (10.5%) sólo recibieron dosis inicial, pues fallecieron a las pocas horas del ingreso. Cinco pacientes (26.3%) recibieron corticoides por un tiempo menor o igual a 2 semanas con remisión completa (RC) de la trombocitopenia. Otros 5/19 pacientes (26.3%) mantuvieron corticoterapia entre 2 y 8 semanas con remisión completa de la trombocitopenia. Siete pacientes necesitaron más de 8 semanas para obtener la remisión completa, 4 entraron en RC y 3 (15.7%) fueron refractarios siendo sometidos a esplenectomía consiguiéndose RC hasta la actualidad. Tres pacientes con trombocitopenia moderada recibieron corticoides por un tiempo menor a 2 semanas ([Tabla N°5](#) y [grafico N°1](#)).

DISCUSION

A diferencia de lo reportado en países desarrollados, la brucelosis en el Perú no constituye una enfermedad ocupacional (13,14,15), afecta a personas de cualquier edad y sexo. Es producida principalmente por *Brucella melitensis* (14,16,17,18), que es más virulenta e invasiva que las otras especies de *Brucella*, ocasionando enfermedad severa y además es la que con mayor frecuencia produce complicaciones hemorrágicas (2,19). Se ha observado en estudios de experimentación animal, que éstos presentan enfermedad grave y lucen extremadamente tóxicos cuando la infección es por *Brucella melitensis* (20).

La brucelosis se presenta con su habitual pleomorfismo sintomatológico (13,17,21,22). En cuanto a la púrpura trombocitopénica, reportes nacionales (2,3,4,10) y extranjeros (1,23), la mencionan como una complicación aguda y grave. En el presente estudio encontramos que 78.6% de los pacientes con púrpura asociada a brucelosis presentaron cuadro clínico agudo, que podría estar en relación con las características de invasividad y virulencia del agente causal, y a la alteración inmunológica ocasionada por la

presencia de este microorganismo con la formación de complejos inmunes (15,24,25,26).

Guerrero y Ruiz Castañeda (1), encuentran una incidencia de 1% de púrpura trombocitopénica asociada a brucelosis. Tovar (27), en un estudio de 650 pacientes con brucelosis confirmada bacteriológicamente encuentra complicaciones purpúricas en 7.7% de ellos. En nuestro medio Gutierrez (21) menciona una incidencia de 3.3%. Crosby y col. (2) encuentra síndrome hemorrágico en 26% de los pacientes en un estudio sobre alteraciones hematológicas en brucelosis, hallazgos que podrían explicarse debido a que se realizó en pacientes hospitalizados con cuadros clínicos severos y que no solamente incluye a pacientes con púrpura, sino también a aquellos que presentan otros tipos de sangrado micro o macroscópico.

En el presente estudio se encontró una incidencia de 2.5% de púrpura trombocitopénica asociada a brucelosis, el porcentaje de pacientes hospitalizados por brucelosis fue de 13% (170/1091).

Encontramos que existe predominancia por el sexo femenino, (relación mujeres/hombres: 3.5/1 y riesgo relativo de 2.8 para el sexo femenino), a pesar que la brucelosis afecta en forma similar a ambos sexos (universo de 1091 pacientes) (tabla 2), lo que es concordante con lo observado por Gotuzzo y col. (22), en artritis brucelar en la población peruana, donde se encuentra que las mujeres son más frecuentes y severamente afectadas. Esto podría tener relación con la alta frecuencia de anemia y ferropenia medular observada en nuestros pacientes (13/22), favoreciendo quizás la virulencia de la enfermedad. Al encontrarse alterada la respuesta a infecciones (28). Waring y col. (29), reportaron en 1953 que la brucella muestra mayor grado de invasividad en animales de experimentación deficientes en hierro, pero el rol de la deficiencia de hierro en la susceptibilidad a las infecciones pertenece aún controvertido (30,31).

El 86.3% (19/22) de los pacientes trombocitopénicos son de grado severo, lo que explicaría la aparición de púrpura, pues esta se presenta en pacientes con plaquetas muy disminuidas (30,32,33), (diez pacientes en nuestro estudio tenían menos de 10000 plaquetas/mm³). Cabe destacar que no todo paciente trombocitopénico presenta púrpura, y otros la presentan a pesar de tener plaquetas en límites normales (3 pacientes en nuestro estudio), éstos corresponderían al grupo de las púrpuras no trombocitopénicas, que en su mayoría son de origen vascular y que también están descritas en brucelosis (1,10,11), incluso con presencia de granulomas en pared vascular (34). La fisiopatología de la trombocitopenia en la brucelosis no está completamente dilucidada, se plantea como principal mecanismo la alteración inmunológica producida por la brucelosis ocasionando destrucción periférica, con presencia de anticuerpos antiplaquetarios adheridos a las plaquetas, asimismo varios reportes indican la presencia de autoanticuerpos y complejos inmunes circulantes en enfermedades infecciosas como la brucelosis (11,15,24,25,26,35,36, 37).

Se encontró un paciente con cuadro compatible con coagulación intravascular diseminada (CID), que podría ser otro mecanismo que explique la púrpura trombocitopénica por daño endotelial secundario a endotoxinas bacterianas (2,38,39).

Varios son los mecanismos involucrados en explicar la pancitopenia en esta enfermedad; se menciona el severo compromiso medular por mieloptisis granulomatosa. La histiocitofagocitosis que en nuestro estudio se observó en el 36.4% de los pacientes, encontrándose relación entre histiocitofagocitosis y pancitopenia. Hiperesplenismo es otra causa de pancitopenia, nosotros encontramos que 5/8 pacientes con esplenomegalia tenían pancitopenia.

No existen normas establecidas para el tratamiento de la trombocitopenia en la brucelosis. El uso de corticoesteroides es el tratamiento inicial en pacientes con esta citopenia cuando es de grado severo, como en la mayoría de los pacientes del presente estudio, es decir la estrategia de tratamiento es similar a la de los pacientes con púrpura trombocitopénica autoinmune crónica; sin embargo el resultado de este tratamiento difiere del de los pacientes con PTAI crónica, quienes en su mayoría son refractarios a los corticoesteroides y requieren esplenectomía para conseguir la remisión. En el presente estudio la mayoría de pacientes llegan a remisión completa con corticoides y pocos son los que requieren esplenectomía, la que es también la segunda opción terapéutica en esta enfermedad.

Es significativamente alta (7.4%) la mortalidad observada en los pacientes del presente estudio, otros trabajos no señalan la mortalidad en pacientes con esta condición, pero si nos informan sobre las causas de mortalidad en brucelosis en general. Es sumamente importante determinar a la brevedad posible la etiología de la púrpura e instalar sin demora las medidas terapéuticas que eviten mayores complicaciones.

Correspondencia:

Dr. Víctor Ulloa Pérez
Servicio de Hematología, Hospital Nacional Cayetano Heredia. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Av. Honorio Delgado s/n, San Martín de Porres. Lima, Perú.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Dorantes S. Cuadros Hematológicos Severos en Brucelosis. Bol. Med.Hosp. Infant. México 1967; 24:235-246.
2. Crosby E, Llosa L, Gotuzzo E, Carrillo C, Miro Quesada M. Hematologic Changes in Brucellosis. J. Infect Dis 1984; 150 (3): 419-424.
3. García P. Médula Osea en Brucelosis. Estudio Hematológico Retrospectivo. Tesis Bachiller en Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia. 1988.
4. García P, Yrivarren JL., Argumanis C, Crosby E, Carrillo C, Gotuzzo E. Evaluación de la Médula Osea en pacientes con brucelosis: Correlación Clínica Patológica. Rev Esp Enf Infecc Microbiología Clin 1990; 9 (10): 37-42.
5. Espinoza M, Marotta H, Tataje J, Palomino M, Moscoso I, Zegarra F. Revisión de Casos de Brucelosis en el Pabellón N° 2 Hospital Arzobispo Loayza. Diagnóstico 1982; 13(2): 62-65.
6. Todd KP Brucellosis and Thrombocitopenic Púrpura Case report and review. Txt Med 1989; 85(3): 37-8.
7. Bascones C, Calmuntia M, Fisar M, Hernández J. Brucellosis Reversible Pancitopenia and Erythrophagocytosis. Rev Clin Esp 1986; 178(3): 149-50.

- Ribero Puente A, Maraví Poma E, García Corasusan M, Gamboa J, Pérez C, Eguaras J, Urribarrena R, Borda F. Brucellosis. Estudio de 222 casos. Parte II. Clínica de la brucellosis Aguda. Rev Clin Esp 1982; 166(1-2): 59-63.
9. Maraví Poma E, Merie M, Gamboa J, Díaz R, Rivero Puente A. Parte III. Brucellosis Crónica. Estudio Clínico Prospectivo de 36 casos. Rev Clin Esp 1982; 166(3-4): 101-105.
10. Rojas O. Brucellosis. Síndrome Hematológicos. Tesis Bachiller en Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia. 1967.
11. Yrivarren J, López L., Crioglobulinemia and Cutaneous Vasculitis in Human Brucellosis. J Clin Inn 1987; 7(6): 471-474.
12. Zuazu J, Duran J, Julia A. Hemofagocitosis en Brucellosis Aguda. Rev Clin Esp 1981; 162(5): 231-233.
13. Young E, Carbel M. Brucellosis: Clinical and Laboratory Aspects. CRC-PRESS. 1989.
14. Gotuzzo E, Carrillo C, Seas Ck, Guerra J, Maguiña C. Características Epidemiológicas y Clínicas de la Brucellosis en 50 grupos familiares. Rev. Med Hered 1990; 1(2): 8-13.
15. Gotuzzo E, Bocanegra T, Alarcón G, Carrillo C, Espinoza L, Humoral Immune abnormalities in Human Brucellosis. Allergol ET Immunopath 1985; 13(5): 417-424.
16. Carrillo C. Simposium sobre brucellosis. Aspectos diagnósticos. Viernes Médico 1971; 22:120-124.
17. Gotuzzo E, Alarcón G, Bocanegra T, Carrillo C, Guerra J, Rolando I, Espinoza L. Articular Involment in Human Brucellosis: A Retrospective Analysis of 304 cases Semin Arthritis Rheuma 1982; 12(2) 245-255.
18. Sánchez L. Epidemiología de la Brucellosis. Tesis Maestría en Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima-Perú. 1987.
19. Young E, Brucilla melitensis. Hepatitis: The absence of Granulomas. Ann Intern Med 1979; 9(3): 414-415.
20. Salata R, Ravdin J. Brucella Species (Brucellosis) in A Wiley Medical Publication. Second Edition. New York 1985.
21. Gutierrez L. Simposium sobre brucellosis: Aspectos Clínicos. Viernes Médico 1971; 22(2):125-131.
22. Gotuzzo E, Seas C, Guerra J, Carrillo C, Bocanegra T, Calvo A, Castañeda O. Brucellar Arthritis: A Study of 39 Peruvian Families. Ann Rheum Dis 1987; 46:506-509.
23. Shaked Y, Samara Y, Ehrenfeld M. Severe Thrombocytopenia in Acute Brucellosis. Harefuch 1988; 114(8):386.
24. Shuring G, Prigle A, Breese S. Localization of Brucella Antigens That Elicit a Humoral Immune Response in Brucella Abortus Infected Catlle . Infect Immun 1981; 34:1000.
25. Bocanegra T, Gotuzzo E, Castañeda O, Alarcón G, Espinoza L. Rheumatic Manifestations of Brucellosis. Ann Rheum Dis 1986; 45: 526-528.
26. Cochrane L. Studies on the Localization of Circulating Antigen-Antibody Complexes and other Macromolecules in Vessels: Structural Studies . J Exp Med 1983; 188: 419.
27. Tovar R. Complicaciones Purpúricas en la Brucellosis. Rev Med Hosp General de México 1946; 8:511-521.
28. Peto T, Hershko C. Iron and Infections, Bailliere`s Clinical Hematology 1989; 2(2): 435-455.
29. Waring W, Elberg S, Schneider P. The role of Iron in the Biology of Brucella Suis. J Bacteriol 1953; 66(4): 82-91

30. Williams Ersler, Marshall, Hematology Fourth Edition Mc Graw-Hill. Publishing Company New York 1990.
31. Weinberg E. Iron and Susceptibility to Infectious Diseases. Science 1974; 184: 952-956.
32. Resove M, Trombocitopenia y Transtornos de la Función Plaquetaria, in Stein. Medicina Interna. Salvat Editores. Barcelona 1985.
33. Wintrobe M. Clinical Hematology 8th. Edit. 1981.
34. Arias Stella J. Contribución al conocimiento de la Patología de la Brucelosis. Anales de la Facultad de medicina de Lima 1951; 34:429-437.
35. Dacie J. Autoimmune Hemolytic Anemia. Arch Inter Med 1975; 135:1293-1299.
36. Zucker D, Katpatikin S. Red Cell and Platelet Fragmentation in Idiopathic Autoimmune Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med 1977; 297(10): 517-523.
37. Dellamonica P, Brucellose Aigue Avle Thrombopenic et Anticorps Cytotoxiques, Nouv Presse Med J 1982; 11(32): 2418.
38. Neame P, Kelton J, Wilker I. Thrombocytopenia in Septicemia: The Role of Disseminated intravascular Coagulation. Blood 1980; 56(1): 88-92.
39. Beck E. Thrombohemorrhagic Phenomena Associated with Infectious Diseases. Sem Hematol 1988; 25(2): 91-100.