



---

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

**BRUCELLA ABORTUS: REPORTE DE UN CASO Y  
REVISION DE LA LITERATURA**

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA:

**MARTHA GARCIA WEBER**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:

**PEDIATRIA**

TUTOR DE TESIS:

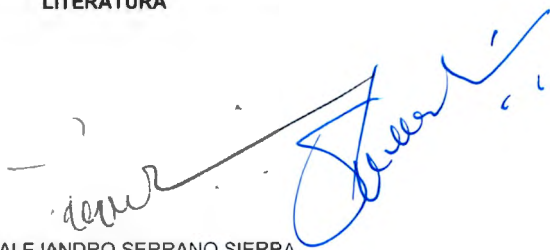
**DR. FRANCISCO JAVIER OTERO MENDOZA**



MEXICO D.F.

FEBRERO de 2014

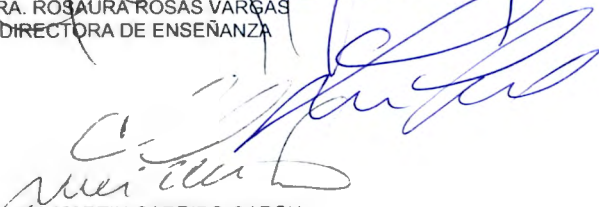
**BRUCELLA ABORTUS: REPORTE DE UN CASO Y REVISION DE LA LITERATURA**



DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE  
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCIA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. FRANCISCO JAVIER OTERO MENDOZA  
TUTOR DE TESIS



## ÍNDICE

RESUMEN .....	4
ABSTRACT .....	5
INTRODUCCIÓN .....	6
DESCRIPCIÓN DEL CASO .....	7
DISCUSIÓN .....	14
CONCLUSIÓN .....	19
REFERENCIAS .....	20

# “*Brucella abortus*: reporte de un caso y revisión de la literatura”

## RESUMEN

---

La brucelosis es una enfermedad que es un reto diagnóstico para el médico, ya que el cuadro clínico es inespecífico. Es una bacteria difícil de cultivar y no todos los laboratorios cuentan con las pruebas serológicas para su diagnóstico. En México es una enfermedad común, y por lo tanto debe siempre sospecharse cuando se está ante un paciente que proviene de estados endémicos, así como la importancia del interrogatorio sobre la ingesta de productos lácteos no pasteurizados y quesos artesanales. La brucelosis en la edad pediátrica está presente en 10%-25% entre el año y los 25 años de edad, siendo el menor número de casos reportados en menores de 4 años. De los casos de brucelosis reportados a nivel mundial, *Brucella abortus* se aísla en menos del 2%. Se presenta el caso clínico de un paciente de 3 años de edad que le fue diagnosticada infección *Brucella abortus*, siendo una patología infrecuente a esta edad.

**PALABRAS CLAVES:** Brucelosis, *Brucella sp.*, *B. abortus*

## ABSTRACT

---

Brucellosis is a disease with a diagnostic challenge for physicians as the clinical picture is nonspecific. It's a bacteria difficult to grow and not all laboratories have serologic tests for diagnosis. In Mexico is a common disease, and therefore should always be suspected when a patient comes from endemic states, and the importance of questioning intake of unpasteurized dairy products and cheeses. Brucellosis in pediatric age is present in 10%-25% between one and 25 years of age, with the lowest number of cases reported in children under 4 years. *Brucella abortus* was isolated in less than 2% of all cases of brucellosis reported worldwide. We describe a case of a 3 year old boy who was diagnosed with *Brucella abortus* infection, being a rare pathology at this age.

**KEY WORDS:** Brucellosis, *Brucella sp.*, *B. abortus*

## INTRODUCCIÓN

La brucelosis es una zoonosis a nivel mundial de origen animal producida por la bacteria *Brucella*.

La brucelosis humana también es conocida como fiebre de Malta, fiebre ondulante, y fiebre mediterránea.<sup>1,2,3</sup> El origen de la brucelosis humana, tiene su primer informe clínico en 1859. En nuestro país la primera descripción de la enfermedad no fue sino hasta 1905 y 1906 por los doctores Valenzuela y Carvajal; y el primer aislamiento de una cepa de *Brucella melitensis* lo realizó el Dr. Pláceres en 1920.<sup>4</sup>

La brucelosis es una enfermedad reemergente, en nuestro país, prevalente en los estados de Sinaloa, seguido de Tlaxcala, San Luis Potosí, Guanajuato, Zacatecas, Nuevo León, Michoacán, Puebla, Chihuahua, Coahuila y Jalisco.<sup>1,2,5</sup>

En México la brucelosis está presente tanto en área rural y urbana, en la población económicamente activa y presente en ambos géneros, con una prevalencia mayor en mujeres que en hombres.<sup>4</sup> Por edades el 40% de los casos se encuentra en personas de 25 a 44 años, seguido de 30% en personas de 45 años o más. La brucelosis en la edad pediátrica ha sido considerada como una enfermedad poco común, representando el 10% al 25% de los casos.<sup>1,5,6</sup>

*Brucella* sp. es un coco bacilo gram negativo, no encapsulado, inmóvil, no formador de esporas, de crecimiento lento, aerobio estricto, catalasa y oxidasa positivo e intracelular facultativo.<sup>3,5,6</sup> El género *Brucella* ha sido clasificado en base a la patogenicidad y al hospedero en seis especies: *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*, *B. canis*, *B. neotomae*, y *B. ovis*. De estas especies sólo las primeras cuatro son capaces de infectar al hombre.<sup>2,4,7</sup> La especie más infectante para el ser humano es *B. melitensis* en un 98%, seguida de *B. suis*, mientras que *B. abortus* es considerada de las infecciones menos frecuentes.<sup>3,7,8</sup>

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

Masculino de 3 años 7 meses de edad, originario de Naucalpan, Estado de México y residente de Jalacingo Veracruz desde Enero 2013; de medio socioeconómico bajo, con hacinamiento positivo habitando 8 personas en una sola habitación con piso de tierra, sin drenaje y zoonosis positiva para animales de corral. Cuenta con esquema de vacunación completo y neurodesarrollo acorde para la edad. Antecedentes personales patológicos sin relevancia para el padecimiento actual. Refiere familiar desde Enero 2013 ingesta de leche no pasteurizada y quesos artesanales.

Inicio padecimiento en Octubre del 2013 con fiebre cuantificada de 38.5°C - 40°C, de predominio vespertino a razón de un pico al día, acompañado de diaforesis profusa, piloerección, astenia, adinamia e hiporexia sin pérdida de peso. Acude con médico quien indica manejo con paracetamol por tres días y albendazol dosis única sin mejoría. Por persistencia de sintomatología, el 11 de Octubre acude al Hospital General en Jalacingo, Veracruz donde le son solicitados laboratorios que reportan hemoglobina 9.9g/dl, hematocrito 28.8%, leucocitos 3500uL, neutrófilos 1500uL, linfocitos 1800uL, monocitos 200uL, bandas 17%, plaquetas 84,000; proteína C reactiva: positiva; glucosa 96mg/dl; examen general de orina negativo; y reacciones febriles: tífico O positivo 1:80, tífico H negativo, paratífico A negativo, paratífico B negativo. Se indica tratamiento a base de naproxeno/paracetamol supositorios. A las 24 horas inicia con evacuaciones disminuidas en consistencia, de característica pastosa y coloración amarillenta en tres ocasiones, así como orina de olor penetrante.

El 15 de Octubre es hospitalizado en la Ciudad de México por fiebre en estudio. Se refiere a la exploración física con palidez de tegumentos, adenomegalias supraclaviculares bilaterales, abdomen globoso a expensas de hepatomegalia y adenomegalias inguinales. Se inicia manejo antibiótico a base de ceftazidima, amikacina y paracetamol, y se completa abordaje: hepatitis B negativo, hepatitis C negativo, HIV negativo, Epstein Barr IgM e IgG positivo, citomegalovirus IgM e IgG positivo, Paul Bunell anticuerpos heterofilos negativo. Ultrasonido abdominal que



reporta hepato-esplenomegalia y aspirado de médula ósea con celularidad normal sin presencia de blastos. Por serología positiva para Epstein Barr y Citomegalovirus se inició tratamiento a base de aciclovir.

Por persistencia de fiebre y pancitopenia, se traslada al Instituto Nacional de Pediatría donde ingresa el 15 de Noviembre con diagnóstico de fiebre de un mes y medio de evolución, y hepato-esplenomegalia en estudio.

A la exploración física se encuentra paciente con peso 15 kg (percentil 25-50), talla 105 cms (percentil 75), con signos vitales dentro de rangos normales para la edad, febrícula de 37.9°C al momento de su ingreso. Edad aparente igual a la cronológica, con presencia de palidez generalizada, abdomen globoso a expensas de hígado 5cms por debajo de borde costal y esplenomegalia de 4cms de consistencia firme por debajo del borde costal. Resto sin alteraciones.

Se toman paraclínicos por sospecha de síndrome linfoproliferativo, reportándose biometría hemática con hemoglobina 7.9g/dl, hematocrito 24.1%, volumen corpuscular medio 71, concentración media de hemoglobina 23, leucocitos 4300uL, neutrófilos 1200uL, linfocitos 2700uL, monocitos 500uL, y plaquetas 290,000. Por anemia microcítica hipocrómica se solicita valoración por el servicio de Hematología, quienes solicitan laboratorios reportados en el cuadro 1.

Biometría Hemática	Hemoglobina	12.3 g/dl
	Hematocrito	38 %
	Leucocitos	5000 uL
	Neutrófilos	1700 uL
	Linfocitos	2800 uL
	Monocitos	500 uL
Coagulación	Plaquetas	245 000
	Reticulocitos	3.0 %
	Tiempo de Protrombina	10.7 seg
	Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado	39.7 seg
	INR	0.89
	Fibrinógeno	233 mg/dl
Reactantes de Fase Aguda	Dímero D	1.46 mmf
	Proteína C Reactiva	1.98 mg/dl
Química Sanguínea	Velocidad de Sedimentación Globular	35
	Glucosa	91 mg/dl
	Nitrógeno Ureico	6.4 mg/dl
	Creatinina	0.21 mg/dl
	Ácido Úrico	3.0 mg/dl
	CO <sub>2</sub> Total (Bicarbonato)	23.8 mg/dl
	Proteínas Totales	6.8 g/dl
Electrolitos Séricos	Albumina	3.2 g/dl
	Globulina	3.6 mg/dl
	Sodio	136 mmol/L
	Potasio	4.4 mmol/L
	Cloro	103 mmol/L
	Calcio	9.1 mg/dl
Pruebas de Función Hepática	Fósforo	4.6 mg/dl
	Magnesio	2.4 mg/dl
	Colesterol	190 mg/dl
	Triglicéridos	254 mg/dl
	Aspartato Amino Transferasa	63 IU/L
	Alanino Amino Transferasa	27 IU/L
	Fosfatasa Alcalina	151 IU/L
	Deshidrogenasa Láctica	560 IU/L
Perfil de Hierro	Gama Glutamil Transferasa	50 IU/L
	Bilirrubina Total	0.27 mg/dl
	Bilirrubina Directa	0.04 mg/dl
	Bilirrubina Indirecta	0.23 mg/dl
	Transferrina	201.6 mg/dl
	Ferretina	351 ng/ml
Serología Virus	Vitamina B12	723 pg/ml
	Folatos	12.5 ng/ml
	Hepatitis A	Negativo
	Hepatitis B	Negativo
	Epstein Barr Virus	Ig M Negativo Ig G Positivo Carga Viral Negativo
	Citomegalovirus	Ig M Negativo Ig G Positivo Carga Viral Negativo
	Parvovirus	Ig M Positivo Ig G Positivo Carga Viral Negativo
	Inmunoglobulinas	Ig G
Ig M		184 mg/dl
Ig A		98 mg/dl
Anticuerpos Antinucleares		Negativo
Anticuerpos Antineutrófilos Citoplasmáticos		Negativo
Coprocultivo	Anticuerpos anti-Mieloperoxidasa	2.71 mg/dl
	Flora Normal	

Aspirado de médula ósea y mielocultivo, negativos para células inmaduras, hemofagocitosis activa o enfermedad hematológica. El 21 de Noviembre se realiza ultrasonido abdominal que reporta hepato-esplenomegalia, con aumento en dimensiones de hígado, ecogenicidad homogénea; y bazo aumentado de tamaño, mide en el eje máximo 11cms. Ambos riñones, páncreas y retroperitoneo sin alteraciones. (Figura 1 y 2).

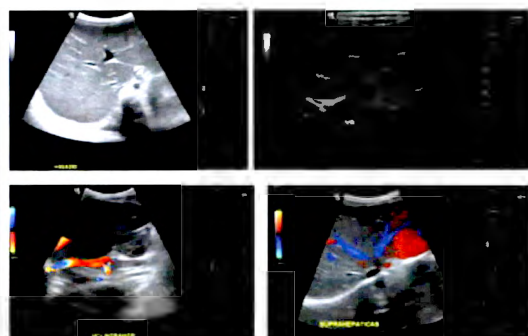


Figura 1 Ultrasonido Dopler de Hígado y Vías Biliares

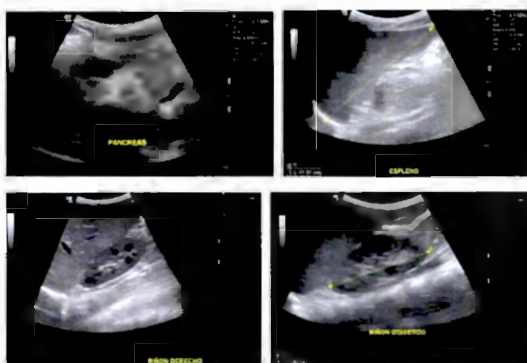


Figura 2 Ultrasonido abdominal y retroperitoneo

El 23 de Noviembre se reporta crecimiento de coco bacilo gram negativo en hemocultivo y mielocultivo tomados al ingreso, sin tipificación definitiva. Por el aislamiento se sugiere iniciar esquema antibiótico a base de cefalosporina de cuarta generación con cefepime para dar cobertura a enterobacterias y pseudomonas. El 24 de Noviembre se aísla en hemocultivo *Acinetobacter woffii*, considerado contaminación, por lo que se solicita hemocultivo a las 72 horas de iniciado el tratamiento.

El 3 de Diciembre se reporta crecimiento en hemocultivo de coco bacilo gram negativo con aglutinación positiva para *Brucella abortus*. Se suspende esquema antibiótico previo y se inicia manejo con gentamicina 7.5mg/kg/día cada 12 horas por 7 días, rifampicina 15mg/kg/día y trimetoprim con sulfametoxazol 20mg/kg/día cada 6 horas por 6 semanas.

Remite fiebre desde el tercer día de tratamiento antibiótico decidiéndose egreso a domicilio a completar tratamiento con TMP-SMX, con seguimiento por la consulta externa de Infectología y Epidemiología a las 3 semanas (Figura 3). Se toma hemocultivo, Rosa de Bengala y 2-6 Mercaptoetanol para seguimiento.

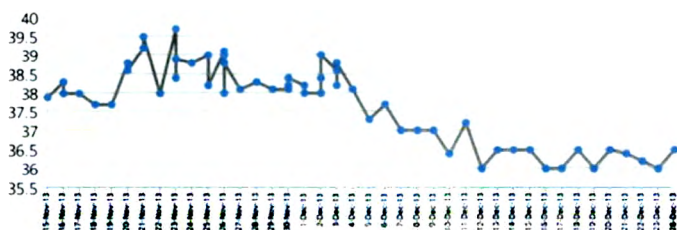


Figura 3 Curva térmica durante internamiento en el INP

## DISCUSIÓN

*B. abortus* se encuentra en todo el mundo, en las regiones ganaderas con excepción de Japón, Canadá, algunos países europeos, Australia, Nueva Zelanda e Israel, donde ha sido erradicada.<sup>9</sup>

Se reconocen mundialmente 9 biotipos de *Brucella abortus* (1 al 9) de las cuales LAS más reportadas son 1, 2, 3, 4, y 9; y la biovariedad 1 se encuentra con mayor frecuencia en América Latina.<sup>10</sup> Si bien *Brucella abortus* es reconocida como la principal causa de aborto en bovinos, también puede infectar ovejas, cabras, perros, caballos, búfalos, bisontes, alces, jabalíes, zorros, renos, camellos, animales silvestres y animales marinos.<sup>8,9,10</sup>

La *B. abortus* se caracteriza por producir aborto, retención de placenta, orquitis, epididimitis, infertilidad y disminución en la producción de leche en el ganado bovino. En el ganado la bacteria se ubica en la placenta y órganos reproductores por su afinidad por el eritritol.<sup>10</sup>

*B. abortus* se elimina a partir de los 39 días de exposición por descarga vaginal contaminando las pasturas y el agua, siendo esta la fuente de infección para el ganado. La excreción masiva de bacterias puede continuar por 15 días hasta 2 a 3 meses. La mayoría de los animales se infectan directamente a través de la

mucosa oronasa, por ingestión de alimentos contaminados o por inhalación de polvo de los establos con microorganismos que los animales han secretado con la leche o los exudados vaginales después del aborto.<sup>9,10</sup>

El microorganismo es sensible a la luz solar, desinfectantes, a la pasteurización o al exponerla a temperaturas de 60° más de 30 minutos. Puede sobrevivir varios meses en el agua a temperaturas de 4 a 8°C y 2.5 años a 0°C o durante años congelado.

La brucelosis por *B. abortus* se adquiere en el humano a través de la ingesta de productos lácteos no pasteurizados o controlados, principalmente leche cruda o bronca (31%) y lácteos artesanales (58%); sin embargo también se puede adquirir por el consumo de carne cruda o mal cocida, consumo de vísceras, consumo de sangre fresca; y otras formas puede ser de forma profesional al trabajar con productos cárnicos, laboratorios o clínicas veterinarias.<sup>4,8,11</sup>

La virulencia de *B. abortus* se encuentra determinada por ser un microorganismo intracelular además por el tipo de lipopolisacárido que contiene.<sup>12</sup>

Cuando estas bacterias ingresan al organismo pueden ser fagocitadas por los polimorfonucleares y macrófagos como parte de la inmunidad innata. Si no son eliminadas, la bacteria invade primero los ganglios linfáticos regionales; si vence esta barrera del sistema inmunitario, se propaga, por vía linfática o sanguínea, en

el hígado, bazo y genitales. Se aloja, paradójicamente, en las células fagocíticas. Si resiste el ataque del sistema inmunitario, la bacteria empieza a multiplicarse en diferentes órganos.<sup>6,8</sup>

El ingreso de *B. abortus* en el organismo induce la activación de la respuesta inmune que se inicia con la participación de algunos componentes de la inmunidad innata, como el complemento, los neutrófilos y los macrófagos. La activación del complemento por la vía clásica y alterna juega un rol muy importante en la resistencia contra bacterias gram negativas. Los neutrófilos son las primeras células del huésped que ponen en contacto con *Brucella*. La opsonización de las bacterias por anticuerpos y complemento facilita su fagocitosis. Otras células que reaccionan ante la presencia de *Brucella* son los macrófagos. El ingreso de la bacteria a los mismos se produce a través de la interacción entre la molécula CD14 y el lipopolisacárido. Esta interacción induce también la producción de IL-12 que estimula las células NK y los linfocitos T colaboradores o helper CD4+, que secretan IFN- $\gamma$ , favoreciendo el desarrollo de una respuesta inmune predominantemente mediada por LTH1. Este subgrupo de linfocitos T estimula fundamentalmente la respuesta de tipo celular y participa en forma directa en la protección contra microorganismos intracelulares, ya que su amplio patrón de citoquinas incluye IL-1, 3, 6, 12, TNF- $\alpha$  y sobre todo IFN- $\gamma$ , esencial para la activación de macrófagos. Una vez fagocitada la bacteria, los macrófagos poseen la capacidad de destruirla inmediatamente, pero del mismo modo que ha sido descrito para los neutrófilos. *Brucella* es capaz de inhibir estos mecanismos de



destrucción.<sup>9,12,13</sup>

En los humanos infectados, la bacteria es de localización intracelular, particularmente en el retículo endotelial. La enfermedad tiene un periodo de incubación de dos a tres semanas, en algunos casos el cuadro es insidioso con signos y síntomas inespecíficos que se desarrollan en un periodo de semanas a meses. La gravedad con que se presenta la infección va a depender del hospedero, y de la cantidad del inoculo.

Los síntomas consisten en fiebre, cefalea, diaforesis, astenia, mialgias y artralgias. También puede referir: hiporexia, anorexia, náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea y sangrado de tubo digestivo.<sup>6,11,14</sup> Los signos más frecuentemente observados son: adenopatías principalmente a nivel cervical e inguinal, así como hepatoesplenomegalia. Existen formas localizadas de la enfermedad, siendo el sistema osteoarticular el más frecuentemente afectado en un 20-60%. Otras formas de presentación son lesiones cutáneas en menos del 5% de los casos, complicaciones genitourinarias, afección al sistema nervioso central, cardiovascular y hepático. Los hallazgos hematológicos más comunes incluyen anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia y pancitopenia.<sup>11,15,16</sup>

El diagnóstico definitivo se basa en el aislamiento de *Brucella* en cultivos de sangre, médula ósea, hígado y otros tejidos. La sensibilidad de los hemocultivos para la brucelosis aguda es de 80% y el mielocultivo del 90%. Otros métodos

diagnósticos serológico son: aglutinación con Rosa de Bengala, aglutinación de tubo, fijación del complemento, Coombs anti-Brucella y ELISA.<sup>4,15,17</sup>

El tratamiento de elección es la combinación de doxicilina y rifampicina durante 6 semanas, o doxiciclina durante 6 semanas en combinación con un aminoglucósido (principalmente estreptomina o gentamicina) durante 14 días. La doxiciclina no es recomendada en los menores de 8 años por sus efectos adversos sobre la dentición y cartilago del crecimiento. Por lo tanto en menores de 8 años el tratamiento recomendado es trimetoprim-sulfametoxazol con rifampicina y un aminoglucosido por 45 días.<sup>18,19,20</sup>

El pronóstico de la enfermedad por lo general es bueno, con una mortalidad calculada del 3%. Con frecuencia cursa con recidivas, de ahí que al detectar la enfermedad e instaurar un tratamiento efectivo permitirá disminuir este riesgo.

La medida más eficaz para prevenir la infección en humanos, sería la erradicación de la enfermedad en los animales susceptibles, pues mientras existan reservorios de microorganismos, existirá la enfermedad. Las medidas profilácticas deben tender a evitar la contaminación cuando se manejen productos procedentes de animales enfermos. La pasteurización de la leche y productos lácteos reduce en gran parte los casos de brucelosis.<sup>5,8</sup>

Asimismo, la vigilancia epidemiológica en la población expuesta es fundamental, ya que un diagnóstico temprano permite una rápida mejoría, que evita las complicaciones secundarias a la cronicidad de la enfermedad.<sup>2,5,8</sup>

## CONCLUSIÓN

La presentación de *Brucella abortus* en México es poco común y en la población pediátrica es aún más rara. Al ser una enfermedad sistémica con sintomatología inespecífica, se debe hacer un interrogatorio clínico minucioso en la ingesta de productos lácteos no pasteurizados y quesos artesanales que orientarían para su diagnóstico oportuno y por lo tanto su tratamiento eficaz.

Es importante dar aviso a las autoridades para realizar un cerco epidemiológico y así poder tener un control de la enfermedad, dando tratamiento y seguimiento a todos los posibles casos. Su persistencia se puede atribuir a la diversidad existente en el género *Brucella*; a la gran variedad y a la distribución geográfica de los animales sensibles; y a la supervivencia y a los mecanismos de transporte de un hospedador a otro que presentan estas bacterias.

## REFERENCIAS

1. Norma Oficial Mexicana NOM-022-SSA2-2012, Para la Prevención y Control de la Brucelosis en el Ser Humano.
2. Guía para el Diagnóstico y Tratamiento del Paciente con Brucelosis, Secretaría de Salud
3. Galinska E.M., Zagórski J., (2013). Brucellosis in Humans – Etiology, Diagnostics, Clinical Forms. *Ann Agric Environ Med*; 20 (2): 233-238.
4. Lineamientos para la Vigilancia por Laboratorios de Brucelosis. Secretaría de Salud. Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica. (2013)
5. Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de la Brucelosis, Secretaría de Salud (2012).
6. Ulug M., Yaman Y., Yapici F., et.al. (2011) Clinical and Laboratory Features, Complications and Treatment Outcome of Brucellosis in Childhood and Review of the Literature. *The Turkish Journal of Pediatrics*, 53: 413-424.
7. Al Dahouk S., Spregue L.D., Neubauer H., (2013). New Developments in the Diagnostic Procedures for Zoonotic Brucellosis in Humans. *Rev.Sci.Off.Int.Epiz*; 32 (1): 177-188.
8. World Health Organization. Brucellosis in Humans and Animals. CHO/CDS/EPR/2006.7

9. Díaz Aparicio E., (2013). Epidemiología de la Brucelosis causada por *Brucella melitensis*, *Brucella suis* y *Brucella abortus* en Animales Domésticos. *Rev.Sci.Tech.Off.Int.Epiz* 32 (1): 43-51.
10. Rivers R., Andrews E., González-Smith A., et.al. (2006). *Brucella abortus*: Inmunidad, Vacunas y Estrategias de Prevención Basadas en Ácidos Nucleicos. *Arch. Med. Vet*: 38 (1): 7-18.
11. Afsharpaiman S., Mamishi S., (2008). Brucellosis: Review of Clinical and Laboratory Features and Therapeutic Regimens in 44 Children. *Acta Medica Iranica*; 46 (6): 489-494.
12. Tsois R., Liang L., Felgner et.al. (2012). Antigen Specific Acquired Immunity in Human Brucellosis: Implications for Diagnosis, Prognosis, and Vaccine Development. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2 (1): 1-6.
13. Wang Y., Chen Z., Qiu Y., et.al. (2012). Identification of *Brucella abortus* Virulence Proteins the Modulate the Host Immune Response. *Bioengineered*; 3 (5): 303-305.
14. El-Koumi M.A., Affy M., Al-Zahrani S., (2013). A Prospective Study of Brucellosis in Children: Relative Frequency of Pancytopenia. *Mediterr J. Hematol Infect Dis*; 5 (1).
15. Supriya C., Umopathy B.L., Ravikumar K.L., (2010). Brucellosis: Review on the Recent Trends in Pathogenicity and Laboratory Diagnosis. *Journal of Laboratory Physicians*; 2 (2): 55-60.

16. Ulug M., Yapici F., Can-Ulug N., (2011) Unusual Clinical Presentations of Brucellosis in Children. *Braz J Infect Dis*, 15 (4): 406-407.
17. Espinosa J.B., Chacaltana J., Mulder M., et al. (2009). Short Report: Comparison of Culture Techniques at Different Stages of Brucellosis. *Am J Trop Med Hyg*; 80 (4): 625-627.
18. Solis J., Solera J., (2012) Systematic Reviewed and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials in the Treatment of Human Brucellosis. *PLoS ONE* 7 (2): e32090. doi:10.1371/journal.pone.0032090
19. Skalsky K., Yahav D., Bishara J., et.al. (2008). Treatment of Human Brucellosis: Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *BMJ* DOI:10.1136/BMJ.39497.500903.25
20. Shen M.W. (2008). Diagnostic and Therapeutic Challenges of Childhood Brucellosis in a Nonendemic Country. *Pediatrics*; 121:e1178.