

Presentación de la fiebre Q simulando leptospirosis grave

Presentation of Q fever simulating severe leptospirosis

Noel Lorenzo Villalba^{1*}

Saturnino Suarez Ortega²

¹Service de Médecine Interne; Diabète et Maladies Métaboliques. Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. France

²Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrin. España.

*Autor de correspondencia: noellorenzo@gmail.com

RESUMEN

La fiebre Q aguda es una zoonosis ubicua, que habitualmente se presenta con cuadros febriles autolimitados. En presencia de un cuadro séptico con manifestaciones de disfunción multiórgano, hepatitis colestásica, distres respiratorio o la insuficiencia renal como semiología dominante y cultivos negativos se piensa habitualmente en leptospirosis. La alta prevalencia de fiebre Q en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Gran Canaria “Doctor Negrín”, que ha requerido evaluación hospitalaria —unos 50 casos al año en un área de 400 000 habitantes—, motivó la realización de serología para fiebre Q y leptospirosis en presencia de cuadros sépticos con cultivos negativos. De manera que se han encontrado durante los seis últimos años, tres casos de fiebre Q simulando leptospirosis. La rápida respuesta a la asociación de esteroides y doxiciclina ha sido el común denominador de estos tres casos. El contexto global con la rápida respuesta al tratamiento expuesto es el motivo de esta presentación.

Palabras clave: fiebre Q; sepsis; disfunción multiórgano; leptospirosis.

ABSTRACT

Acute Q fever is a ubiquitous zoonosis which often presents with self-limited febrile episodes. In the presence of a septic episode with manifestations of multiple organ

dysfunction, cholestatic hepatitis, respiratory distress or renal failure as the prevailing semiology, and negative culture results, leptospirosis is usually suspected. The high prevalence of Q fever cases requiring evaluation at the Internal Medicine Service of Doctor Negrín University Hospital in Gran Canaria –about 50 cases per year in an area of 400 000 inhabitants– led to the indication of serological tests for Q fever and leptospirosis in septic cases with negative culture results. In the last six years, three cases have been found of Q fever simulating leptospirosis. A rapid response to the association of steroids and doxycycline was the common feature of these three cases. The study was aimed at describing the global context of the rapid response to the treatment indicated.

Keywords: Q fever; sepsis; multiple organ dysfunction; leptospirosis.

Recibido: 17/08/2017.

Aceptado: 15/01/2019.

INTRODUCCIÓN

La fiebre Q es una zoonosis producida por la bacteria *Coxiella burnetii*, cocobacilo gramnegativo intracelular estricto, de presentación clínica variable según la distribución geográfica. *C. burnetii* ha sido ubicada con la *Legionella* y *Francisella* dentro de la subdivisión de Proteobacterias sobre la base de una secuencia genética determinada (16S rDNA), no debiendo confundirse con las rickettsiosis.⁽¹⁾

En Europa existe un predominio estacional de fiebre Q aguda en primavera e inicio de verano. El reservorio se encuentra en mamíferos (orina, heces, placenta, leche), aves y artrópodos (garrapatas). Pueden ser fuente de infección humana los animales de granja (vacas, cabras y ovejas) y otros animales domésticos. El mecanismo de transmisión al hombre es principalmente a través de la inhalación de aerosoles contaminados desde restos de los productos del parto de ganado infectado (exposición profesional) y la ingesta de leche de las hembras de los animales infectados. Las personas que realizan actividades que suponen contacto con animales poseen especial riesgo de contagio. No se descarta que las garrapatas sean un vector importante de transmisión.⁽²⁾ Debido a su extrema resistencia a los

agentes físicos, la *C. burnetii* sobrevive durante largos períodos en el ambiente y puede ser dispersada por el viento a largas distancias. La enfermedad está presente en prácticamente todo el mundo, a excepción de Nueva Zelanda y la Antártida, aunque existen variaciones en la incidencia y forma de presentación entre las distintas regiones.^(3,4,5)

La mayoría de los pacientes infectados presentan síntomas y signos clínicos mínimos o ausentes, siendo más sintomática en adultos que en niños y en hombres que en mujeres. La hepatitis colestásica y la neumonía suelen ser las presentaciones sintomáticas más habituales.^(6,7)

El diagnóstico de fiebre Q y el diagnóstico diferencial con leptospirosis se confirma por serología. Si no ha ocurrido la seroconversión la presencia de granulomas en donut en la biopsia hepática podrían ayudar al diagnóstico de fiebre Q. Dichos granulomas se caracterizan por una vacuola clara central (vacuola de grasa) rodeada por linfocitos, macrófagos, eosinófilos y neutrófilos, y en su periferia por hebras de fibrina, procedentes de la necrosis de la pared sinusoidal. Tienen una alta sensibilidad para el diagnóstico de la fiebre Q, si bien se han descrito ocasionalmente en otras entidades clínicas como en la fiebre botonosa, infección por citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, leishmaniasis, enfermedad de Gaucher, linfoma de Hodgkin y toxicidad por alopurinol.⁽⁸⁾

El estado séptico, con semiología de hepatitis colestásica, neumonía y fracaso renal agudo es una forma rara y grave de presentación clínica de la fiebre Q aguda. Debido a que la leptospirosis es la zoonosis de mayor difusión mundial y que las formas clínicas más graves de leptospirosis cursan con afectación multiorgánica,^(9,10) se piensa en estas situaciones clínicas más en leptospirosis que en fiebre Q. La resolución de dicha semiología tras estancia en la Unidad de Medicina Intensiva y tratamiento combinado con doxiciclina y corticoides son el motivo de esta presentación. Cuando la fiebre Q se presenta como colestasis progresiva e insuficiencia renal, el tratamiento antibiótico solo no logra romper el círculo del empeoramiento clínico si no se añade tratamiento antiinflamatorio con esteroides, que contribuyen a reducir los granulomas y el efecto compresivo de estos sobre los canalículos biliares intrahepáticos.

MÉTODOS

Se analizan las características epidemiológicas y clínicas de los casos diagnosticados de fiebre Q aguda en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Gran

Canaria “Doctor Negrín” cuando simulan un cuadro de leptospirosis, en el periodo comprendido entre el año 2011 y 2016. En dicho período la incidencia de ingresos por fiebre Q en nuestro hospital era en torno a 50 casos/año.

A todos los pacientes de les practicó un estudio microbiológico que incluyó: hemocultivos, título de antiestreptolisina O, serología reagínica luética, serología de hepatitis, y serología de *Legionella*, *Brucella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma pneumoniae*, aglutinaciones tifoparatíficas, *Leptospira* y *Coxiella burnetii*.

El diagnóstico de fiebre Q se estableció por seroconversión o aumento de al menos cuatro veces el título de anticuerpos IgG frente a la fase II de *C. burnetii* medido por inmunofluorescencia indirecta ($\geq 1/200$) en muestras de suero de fase aguda y de convalecencia y/o por fijación del complemento con títulos de $\geq 1/32$, con cuadro clínico compatible.

Estos casos están en el contexto de un protocolo de estudio en que tras el diagnóstico de infección aguda por *C. burnetii* se realiza un completo registro de los datos epidemiológicos, clínicos, bioquímicos, serológicos, inmunológicos y radiológicos de los pacientes, además de recoger la duración de los síntomas antes del diagnóstico, si requirió ingreso hospitalario, la forma clínica de presentación, el tratamiento antibiótico administrado, la evolución del paciente y la declaración a sanidad.

PRESENTACIÓN DE CASOS

Caso 1

Varón de 53 años, con antecedentes personales de diabetes mellitus tipo 2 y doble lesión aórtica. Se valoró de urgencia por fiebre de 5 días de evolución, artralgias y cefalea, y se indicó ingreso hospitalario. A la exploración clínica se aprecia un paciente febril, que impresiona de proceso agudo, con ligera ictericia de piel y mucosas. Tonos cardíacos taquicárdicos y rítmicos con soplo panfocal sistólico rudo grado 3 de predominio aórtico. Resto normal.

De la analítica inicial destaca: leucocitos 15100/mcL (87 % de neutrófilos); creatinina 1,36 mg/dL, urea 54 mcg/dL, bilirrubina total 10,34 mg/dL, con bilirrubina directa: 8,6 mg/dL, AST (aspartato transferasa) 79 U/L, ALT (alanino transferasa) 90 U/L, GGT (gammaglutamil transferasa) 529 U/L, fosfatasas alcalinas 371 U/L (valores normales < 100 U/L), LDH (lactato deshidrogenasa) 499 U/L (valor normal < 250 U/L), proteína C

reactiva (PCR): 25 mg/dL (valores normales < 0,5 mg/dL), velocidad de sedimentación globular de 100 mm a la primera hora, ferritina >2 000 ng/mL y albúmina de 25,5 g/L. En las analíticas evolutivas destaca: alargamiento progresivo del APTT llegando a estar en 65 s, sin heparina, así como progresivo deterioro de la función renal, incremento de la creatinina hasta 2,1 mg/dL y aumento de la bilirrubina total hasta un valor máximo de 24,7 mg/dL a expensas de bilirrubina directa (19 mg/dL), manteniendo una AST y ALT en torno a 100-200 U/L. Descenso del índice de Quick hasta el 40 %, que no se recupera con vitamina K.

Los estudios microbiológicos resultan negativos, incluyendo serología para fiebre Q por fijación de complemento en dos ocasiones. Se adjuntan los valores más elevados de los parámetros relevantes de los tres casos (tabla). La radiografía de tórax y eco abdominal inicial fueron normales. El ecocardiograma transesofágico no detecta verrugas ni abscesos y señal de insuficiencia aórtica moderada.

Tabla - Valor máximo de los parámetros relevantes

| Exámenes | Caso 1 | Caso 2 | Caso 3 | Valor normal |
|-------------------|--------|----------|--------|--------------|
| Creatinina | 2,1 | 3,62 | 4 | ≤ 1 mg/dL |
| Bilirrubina total | 24,7 | 6,7 | 8,5 | < 1,2 mg/dL |
| ALT | 164 | 87 | 173 | < 33 U/L |
| GGT | 529 | 250 | 362 | < 32 U/L |
| Índice de Quick | 40 | 100 | 47 | 100 % |
| PCR | 25 | 167 | 236 | < 0,5 mg/dL |
| APTT | 65 | 37,52 | 42 | < 28" |
| IgG fiebre Q | 1/320 | 1/25 600 | 1/256 | Negativo |

Tras la realización de dichas pruebas y hemocultivos negativos se indica doxiciclina y ciprofloxacino (ante la sospecha de fiebre Q) a pesar de lo cual se mantiene febril de forma intermitente con empeoramiento progresivo de la función renal y colestasis. Se realiza biopsia hepática que revela la presencia de granulomas en donuts y signos de colestasis (Fig.), y una nueva serología por inmunofluorescencia, que confirma el diagnóstico de fiebre Q aguda (Ac IgM para *C. burnetii* de 1/40 y IgG de 1/320). Se añade esteroides al tratamiento con rápida mejoría de la colestasis, funciones hepática y renal.

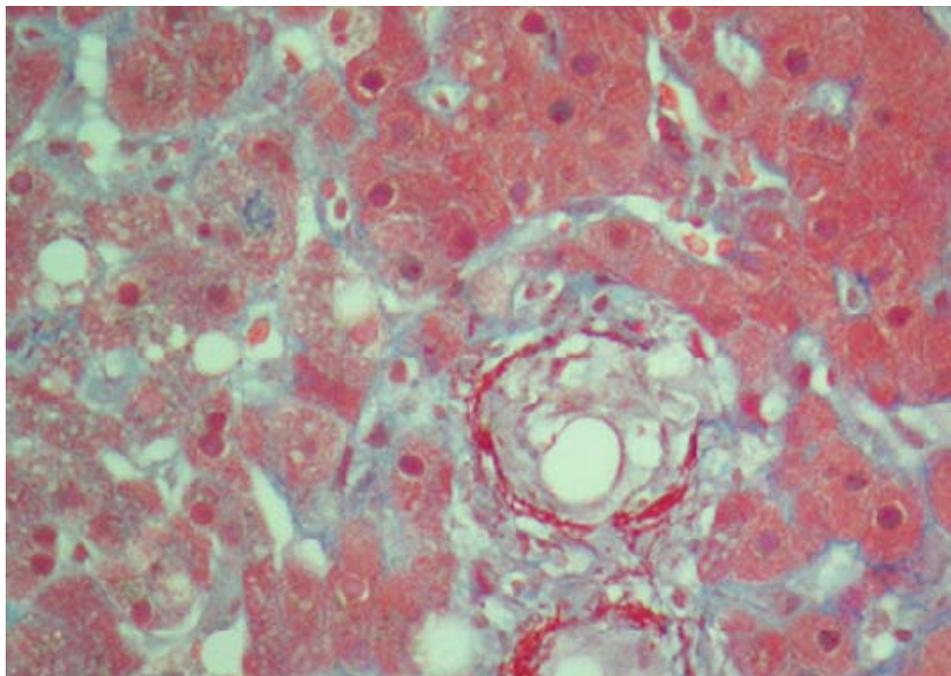


Fig - Biopsia hepática: se aprecia un granuloma en "doughnut" (tricrómico-400x).

Caso 2

Varón de 54 años, sin antecedentes médicos de interés; agricultor que vive en un área rural. Seis días antes del ingreso el paciente comienza con síndrome pseudogripal (constipación nasal, malestar general, mialgias y cefalea) y fiebre de 38,5° recibiendo tratamiento antipirético con mejoría parcial. El día de su ingreso acude al Servicio de Urgencias por presentar dolor abdominal asociado a anorexia y vómitos. A la exploración física se encuentra afebril, normotenso y normoperfundido; se destaca a la exploración abdominal dolor con rebote positivo en fosa ilíaca izquierda. Se presentó leucocitosis (14 900/ μ L) con neutrofilia y elevación de creatinina enzimática (3,62 mg/dL), hiponatremia y acidosis metabólica. Se realiza ecografía y tomografía abdominal urgentes que no muestra alteraciones relevantes.

En el curso de los días siguientes, estando en hospitalización convencional, se presenta empeoramiento clínico e ictericia con PCR de 167 mg/dL, alargamiento del APTT (1,34 veces el control), procalcitonina: 9,6 ng/mL (valor normal < 0,5 ng/mL), bilirrubina

total de 6,7 mg/dL y directa de 6,1 mg/dL, AST 135 U/L, ALT 87 U/L, GGT 250 U/L y fosfatasas alcalinas de 709 U/L. Recibe antibioterapia empírica; los hemocultivos resultan negativos. Evoluciona con presencia de una neumonía y empeoramiento de la función renal que determinan ingreso en Medicina Intensiva, por lo que necesita ventilación asistida y hemodiálisis.

Los estudios microbiológicos, que incluye fiebre Q por fijación de complemento (suero anticomplementémico) son negativos. Estabilidad clínica que permite recuperar al paciente en planta convencional, pero aun icterico y en hemodiálisis. Se revalora el paciente y ante la alta sospecha de fiebre Q se indica doxiciclina y esteroides y nueva serología por inmunofluorescencia, a cual es positiva con los siguientes títulos: IgG 1/25600, IgM 1/32, IgG fase I 1/1 600, IgG fase II 1/3 200 (compatible con Infección aguda por *C. burnetti*). Se mantiene el tratamiento durante 3 semanas con desaparición de las alteraciones hepáticas; se retira la diálisis y dado de alta asintomático.

Caso 3

Varón de 49 años, con antecedentes personales de alergia a la penicilina y tabaquismo. En los meses previos trabajó removiendo tierras en un área ventosa. Estando previamente bien comienza con fiebre de hasta 40 °C, asociada a malestar general, sudación nocturna y pérdida de peso no cuantificada. Empeoramiento brusco de la semiología referida, con deterioro hemodinámico, acidosis metabólica láctica, deterioro de función renal (creatinina 4 mg/dL) y alteraciones de función hepática (AST/ALT 152/173 y Quick 47 %). Precisa expansión con volumen y soporte vasoactivo, se extraen hemocultivos y se inicia antibioterapia empírica con doxiciclina y piperacilina-tazobactam, tras lo cual ingresa en medicina intensiva, hasta su estabilización hemodinámica. Se recibe serología compatible con fiebre Q aguda (IgG fase 2 de 1/256); el resto de los estudios microbiológicos resultan negativos. El ecocardiograma, la radiografía de tórax y la ecografía abdominal sin hallazgos relevantes. Al mes del alta presenta cuadro febril transitorio, con negatividad de cultivos, que se interpreta como fiebre Q bifásica, y queda posteriormente asintomático.

DISCUSIÓN

La fiebre Q aguda es una zoonosis ubicua con presentación clínica muy variable en el ser humano. La forma más frecuente es un cuadro febril pseudogripal autolimitado

(combinación de cefalea, mialgias, molestias respiratorias altas y postración) tras un periodo de incubación de alrededor de 20 días. Su curso clínico es habitualmente benigno y solo el 2 % de los pacientes requieren hospitalización, según algunas series. La infección aguda puede resolverse sin más o dar lugar a un cuadro clínico leve, normalmente con escasa repercusión clínica, de hepatitis o neumonía, entre otras manifestaciones. La hepatitis aguda suele producirse en pacientes más jóvenes con mínima elevación de enzimas de citolisis hepática sin patrón de colestasis y la neumonía se suele presentar en pacientes mayores. El tropismo por hígado o pulmón también suele relacionarse con el contagio, si es aéreo, como suele ocurrir en Canarias, domina la infección respiratoria, y si es digestivo el cuadro hepático.⁽¹¹⁾ Cuando se presenta como neumonía habitualmente es leve. Sin embargo, en algunos casos se puede producir una forma más grave con distrés respiratorio agudo. En la fase crónica puede aparecer compromiso de cualquier órgano, principalmente, pulmón, hígado y válvulas cardíacas, huesos, pulmón e hígado.

Los tres casos clínicos que se exponen se trata de varones con una edad superior a 50 años, que presentan un cuadro clínico excepcional en la forma y gravedad de las manifestaciones de la infección aguda por *C. burnetti* con tres características que coexisten con escasa frecuencia en la fiebre Q que son: 1. afectación hepática con marcada disfunción y colestasis; 2. insuficiencia renal aguda que precisa de técnicas de depuración extrarrenal y 3. insuficiencia respiratoria secundaria a neumonía. El primer caso fue expuesto previamente en otro trabajo.⁽¹²⁾ Los criterios serológicos diagnósticos fueron tardíos, lo que hemos de atribuir a la baja sensibilidad de la técnica que se usó inicialmente en los dos primeros casos, la fijación de complemento. Aunque a veces la reversión serológica se retrasa, los títulos tan elevados encontrados con una corta diferencia de tiempo ratifican que la fijación de complemento tiene muy baja sensibilidad para el diagnóstico, aunque en uno de estos casos no debería olvidarse el efecto prozona, que es la ausencia de reacción inmune cuando hay altas concentraciones de anticuerpos. Tras inicio de la corticoterapia y doxiciclina se observa una mejoría rápida, sobre todo en la caída de la creatinina y bilirrubina, con normalización de las pruebas de función hepática y renal y desaparición del estado séptico. La mejoría de la función hepática con esteroides ya ha sido documentada previamente,⁽¹²⁾ pero nunca se había visto con la insuficiencia renal.

Aspectos epidemiológicos de estos casos han sido analizados previamente: presentación en primavera, momento de máxima prevalencia de la fiebre Q en las islas Canarias. Los pacientes que presentaron fiebre Q vivían en la zona Norte de la isla de Gran Canaria, lo que

guarda relación con ser zonas azotadas por los vientos alisios y de importante ganadería caprina. Las cabras suelen dar a luz a fines del invierno o principios de primavera y en las placentas infectadas se forman los quistes que los alisios transportan a la vía aérea humana con facilidad, pudiendo entrar incluso por las ventanas de las casas, no necesitando los pacientes estar al aire libre para su adquisición.

Es poco frecuente que la fiebre Q aguda tenga una presentación de estado séptico con disfunción multiórgano. Por ello, en un medio de alta prevalencia de fiebre Q, ante un estado séptico, es recomendable iniciar empíricamente, si los cultivos iniciales son negativos, junto al tratamiento de sostén doxiciclina y corticoides. De ello se podría elaborar la siguiente conclusión: En los casos de presentación clínica infrecuente con empeoramiento clínico la perseverancia en contemplar todas las posibles causas que puedan explicar los hechos es fundamental de cara a esclarecer el diagnóstico y pronóstico. Simplemente un cambio de técnica, pasar de la fijación de complemento a la inmunofluorescencia o realizar una biopsia hepática incrementa la sensibilidad para un diagnóstico de fiebre Q, que permanecía oculto durante la primera parte de la estancia hospitalaria en dos de estos tres pacientes. Una simple mirada al APTT, que está elevado en el 50 % de los casos de fiebre Q, expresión de la plétora autoinmune inducida en diversas enfermedades infecciosas y más marcada en esta enfermedad,⁽¹³⁾ podría haber sugerido el diagnóstico e iniciar tratamiento *ex iuvantibus*. En un momento en el que una enfermedad misteriosa como la fiebre Q⁽¹⁴⁾ se está relacionando hasta con problemas oncogénicos,⁽¹⁵⁾ y otros con un sentido humorístico la etiquetan como “un souvenir de Canarias”,⁽¹⁶⁾ merece la pena transmitir que puede ser un proceso grave en la forma aguda, capaz de producir la muerte si no se diagnostica y trata adecuadamente. Esta última cita bibliográfica constata las dificultades diagnósticas y terapéuticas a las que se enfrenta la medicina con la fiebre Q, y de un modo particular cuando la prevalencia es baja o se ha incubado en otro lugar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stein A, Saunders NA, Taylor AG. Phylogenetic homogeneity of *Coxiella burnetii* strains as determined by 16S ribosomal RNA sequencing. FEMS Microbiol Lett. 1993;113:339-44.

2. Kumsa B, Socolovschi C, Almeras L, Raoult D, Parola P. Occurrence and Genotyping of *Coxiella burnetii* in Ixodid Ticks in Oromia, Ethiopia. *Am J Trop Med Hyg.* 2015;93(5):1074-81. DOI: 10.4269/ajtmh.14-0758
3. Pérez-Arellano JL, Carranza Rodríguez C, Gutierrez C, Bolaños Rivero M. Epidemiología por fiebre Q en España (2018). *Rev Esp Quimioter.* 2018;31(5):386-405.
4. Araujo-Meléndez J, Sifuentes-Osornio J, Bobadilla-del-Valle JM, Aguilar-Cruz A, Torres-Angeles O, Ramírez-González JL, et al. What do we know about Q fever in Mexico? *Rev Invest Clin.* 2012;64:541-5.
5. Eldin C, Mahamat A, Demar M, Abboud P, Djossou F, Raoult D. Q fever in French Guiana. *Am J Trop Med Hyg.* 2014;91:771-6. doi: 10.4269/ajtmh.14-0282
6. Romero-Jiménez MJ, Suárez-Lozano I, Fajardo JM, Benavente A, Menchero A, De la Iglesia A. Hepatitis aislada como forma de presentación de la fiebre Q: características clínicas y epidemiológicas en 109 pacientes. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003;21:193-5.
7. Epelboin L, Chesnais C, Boullé C, Drogoul AS, Raoult D, Djossou F, et al. Q fever pneumonia in French Guiana: prevalence, risk factors, and prognostic score. *Clin Infect Dis.* 2012;55:67-74. doi: 10.1093/cid/cis288
8. Bruguera M, Miquel R. Granulomas hepáticos. *GH Continuada.* 2009;8(4):191-6.
9. Chawla V, Trivedi TH, Yeolekar ME. Epidemic of leptospirosis: an ICU experience. *J Assoc Physicians India.* 2004;52:619-22.
10. Costa F, Hagan JE, Calcagno J, Kane M, Torgerson P, Martinez-Silveira MS, et al. Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. *PLOS Neglected Tropical Diseases.* 2015;9(9):1-19. DOI:10.1371/journal.pntd.0003898
11. Raoult D, Tissot-Dupont H, Foucault C, Gouvernet J, Fournier PE, Bernit E, et al. Q fever 1985-1998: clinical and epidemiologic features of 1383 infections. *Medicine (Baltimore).* 2000;79(2):109-23.
12. Suárez Ortega S, Rivero Vera J, Hemmersbach M, Artiles Campelo F, Reyes Pérez R, Betancor León P. Hepatitis colestásica grave por fiebre Q: presentación de un caso. *Gastroenterol Hepatol.* 2010;33(1):21-4.
13. Suárez Ortega S, Melado Sánchez P, Delgado Martínez J, Artiles Vizcaíno J, Parrilla Díaz J, Betancor León P. Incidence of anticardiolipin antibodies, parameters of hypercoagulability and venous thrombosis in the active tuberculosis. *EJIM.* 1995;6:161-4.
14. Raoult D. Q fever: still a mysterious disease. *QJM.* 2002;95:491-2.

15. Melenotte C, Million M, Audoly G, Gorse A, Dutronc H, Roland G, et al. B-cell non-Hodgkin lymphoma linked to *Coxiella burnetii*. Blood. 2016 Jan 7;127(1):113-21. DOI 10.1182/blood-2015-04-639617
16. Somasundaram R, Loddenkemper C, Zeitz M, Schneider T. A souvenir from the Canary Islands. Lancet. 2006;367:1116.

Conflicto de intereses

No se declara conflicto de intereses.