

## Fiebre de origen oscuro secundaria a infección por *Coxiella burnetti*

Víctor Hugo Córdova-Pluma,\* César Augusto Vega-López,\*\* Jessica Lizeth Carrillo-Ocampo,\*\*\*  
Marcela Clavellina-Miller,\*\*\* Gonzalo Alemán-Ortiz,\*\* Raúl Ariza-Andraca,\*\* Juan José Calva-Mercado,\*\*\*\*  
Gabriel Israel Soto-Nieto,\*\*\*\* Enrique Herrera-Ascencio,<sup>1</sup> Rafael Hurtado-Monroy,<sup>2</sup> Samuel Almeida-Navarro<sup>3</sup>

### RESUMEN

La fiebre Q es una enfermedad de origen infeccioso ocasionada por *Coxiella burnetti*, bacteria intracelular obligada, no capsulada, inmóvil y pleomórfica. La principal fuente de contagio es a través de la inhalación de aerosoles procedentes de vísceras de ovejas, borregos y cabras; sin embargo, pueden estar implicados los gatos, perros, conejos y otras especies. La infección por *C. burnetti* abarca un amplio espectro de manifestaciones que van desde la infección subclínica hasta cuadros potencialmente mortales. Se comunica el caso de un paciente masculino de 56 años de edad, habitante de la Ciudad de México, que ingresó al servicio de Medicina Interna del Hospital Ángeles del Pedregal por un cuadro de fiebre de origen oscuro de 25 días de evolución. Mediante exámenes de laboratorio y biopsia hepática se confirmó el diagnóstico de hepatitis granulomatosa secundaria a infección por *C. burnetti* y recibió tratamiento con doxiciclina y evolucionó a la curación. La fiebre Q es un padecimiento que se diagnostica excepcionalmente en nuestro medio, pero debe tenerse en cuenta en todo caso de fiebre de origen oscuro y factores de riesgo para su adquisición.

**Palabras clave:** infección por *Coxiella burnetti*, hepatitis granulomatosa, fiebre de origen oscuro.

### ABSTRACT

Q Fever is an infectious disease caused by *Coxiella Burnetti* a bacterial obligate intracellular not capped, immobile and pleomorphic pathogen, the main source of infection is through inhalation of aerosols of slaughtered viscera of sheep, cattle and goats, but also can be implicated cats, dogs, rabbits and other species. The infection for *C. burnetti* covers a broad spectrum of clinical manifestations from a subclinical infection to a severe organically commitment and potentially fatal. We present a case report in a 56 years old male attended at the Internal Medicine ward of the Hospital "Ángeles del Pedregal" because a 25 days of Fever of Unknown Origin and lost of 8 kilograms, laboratory tests and biopsy confirmed the diagnosis of granulomatous Hepatitis provoked by infection of *C. Burnetti* and was treated with doxiciclin with good response. Q Fever is infrequently diagnosed in our environment and should be consider as a cause of fever of unknown origin and risk factors for acquisition.

**Key words:** Q fever, *Coxiella burnetti* infection, granulomatous hepatitis, fever of unknown origin.

\* Jefe de posgrado y vinculación.

\*\* Médico internista.

\*\*\* Médico residente de Medicina Interna.

\*\*\*\* Médico infectólogo.

<sup>1</sup> Médico cirujano general.

<sup>2</sup> Jefe del Departamento de Hematología.

<sup>3</sup> Interno de pregrado.

Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle. Hospital Ángeles del Pedregal, México, DF.

Correspondencia: Dr. Víctor Hugo Córdova Pluma. Camino a Santa Teresa 1055, colonia Héroes de Padierna, México, DF. Correo electrónico: huggoc@hotmail.com

Recibido: 1 de marzo 2011. Aceptado: mayo 2011.

Este artículo debe citarse como: Córdova-Pluma VH, Vega-López CA, Carrillo-Ocampo JL, Clavellina-Miller M, Alemán-Ortiz G, y col. Fiebre de origen oscuro secundaria a infección por *Coxiella burnetti*. Med Int Mex 2011;27(5):492-495.

**L**a fiebre Q es un padecimiento de origen infeccioso ocasionado por *Coxiella burnetti*, una bacteria intracelular obligada, no capsulada, inmóvil y pleomórfica.<sup>1</sup> Fue descrita por Derrick en 1935 entre los empleados de un matadero en Queensland, Australia. La principal fuente de contagio es el ganado ovino, bovino y caprino<sup>2,3</sup> mediante la inhalación de aerosoles procedentes de las vísceras de estos animales o de materiales contaminados como: estiércol, orina, lana y ropa. En México se reporta una prevalencia de infección hasta de 40% en el ganado ovino.<sup>1,2,4</sup>

La mayoría de los casos de la enfermedad se registra en primavera y verano.<sup>10,11</sup> La infección puede contraerse a cualquier edad, pero mucho más en la adulta.<sup>1,10,11</sup> En países como España, donde la enfermedad es endémica,

se documentó fiebre Q en 30% de los pacientes ingresados por fiebre con duración mayor a siete días y en 60% de los casos de neumonía contraída en la región vasca.<sup>1,2,12</sup> El propósito de esta comunicación es destacar la fiebre Q en un habitante de la Ciudad de México como causa de fiebre de origen oscuro.

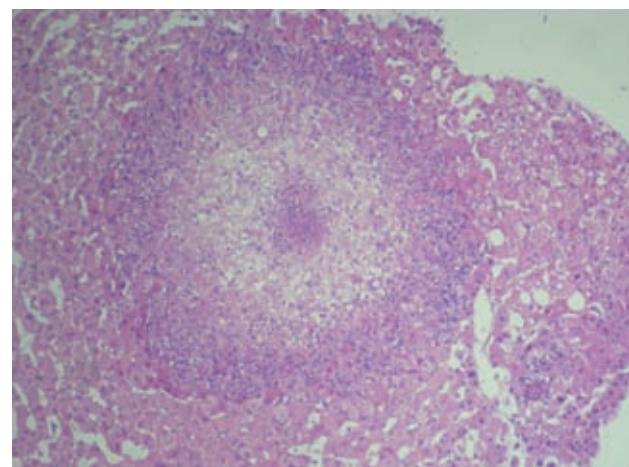
### Descripción del caso clínico

Paciente masculino de 56 años de edad, originario y residente de la Ciudad de México. El único antecedente de importancia referido fue el de convivencia con un perro y un gato. Ingresó al hospital por un cuadro de fiebre de 25 días de evolución cuantificada hasta en 39°C y pérdida de 8 kilogramos. Había recibido tres esquemas antimicrobianos sin respuesta a ninguno de ellos desde el punto de vista clínico. La exploración física reveló: tensión arterial de 120/80 mmHg, frecuencia cardiaca de 80 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 17 respiraciones por minuto y temperatura de 37°C. El paciente se encontraba consciente y orientado en las tres esferas, con adecuada hidratación y coloración de mucosas y tegumentos. Los pulmones se encontraron bien ventilados, sin estertores y los ruidos cardíacos rítmicos de adecuada intensidad y frecuencia. A la exploración del abdomen se encontró sin tumores ni visceromegalias. En las extremidades inferiores se apreciaban lesiones petequiales y el resto de la exploración física no reveló alteración alguna.

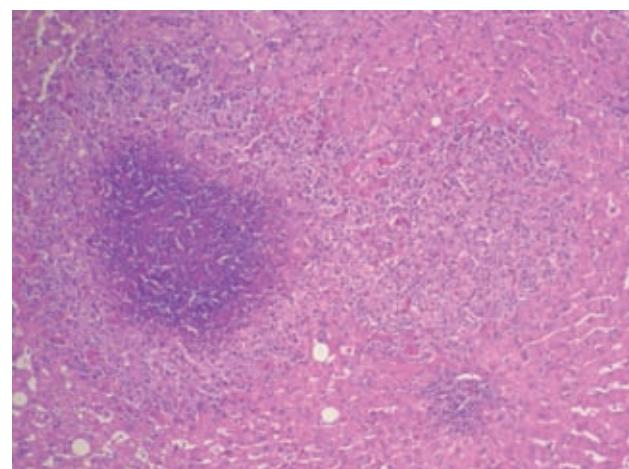
Los estudios de laboratorio solicitados informaron: Hb: 15.2 g/dL (14.2-18.3 g/dL), leucocitos: 12,800 por mm<sup>3</sup> (4,000-10,000 por mm<sup>3</sup>), plaquetas: 166,000 por mm<sup>3</sup>, glucosa: 90 mg/dL, nitrógeno ureico: 10.7 mg/dL, creatinina: 1.10 mg/dL, sodio: 140 mEq/L, potasio: 3.6 mEq/L, bilirrubinas totales: 1.0 mg/dL, albúmina: 4.5 g/dL, proteínas totales: 7.6 g/dL, transaminasa glutámico pirúvica: 110 U/L (6.0-40 U/L), transaminasa glutámico oxaloacética: 140 U/L (6.0-40 U/L) y fosfatasa alcalina de 200 U/L (40-150 U/L). Se realizó serología para hepatitis B y C, VIH, leptospira, aglutininas febres y anticuerpos antinucleares y los resultados fueron negativos lo mismo que los tres hemocultivos periféricos en sitios distintos. El urocultivo y coprocultivo no detectaron crecimiento bacteriano alguno. El ecocardiograma transtorácico no evidenció vegetaciones que sugirieran endocarditis bacteriana.

Como parte del protocolo de fiebre de origen oscuro se realizó aspirado de médula ósea y biopsia de hueso, ambas sin evidencia de infección ni enfermedad linfo-

mieloproliferativa. Debido a que los estudios solicitados con anterioridad no demostraron la causa y en virtud de la persistencia de fiebre hasta de 39°C se le realizó una laparotomía exploradora con protocolo de FOO y esplenectomía. En el hígado y bazo a nivel macroscópico como microscópico se encontraron múltiples granulomas no caseosos (Figuras 1 y 2). Debido a la sospecha de infección por *Coxiella* se realizó serología, que reveló IgG fase I 1:512 IgM fase I 1:4096 IgG fase II 1:1024, IgM fase II 1:8192.



**Figura 1.** Hepatitis granulomatosa supurativa. Granuloma con centro necrótico, detritus y escasos linfocitos, no se aprecian células gigantes (H&E, magnificación original x200).



**Figura 2.** Hepatitis granulomatosa supurativa. Granuloma con necrosis central, se realizó tinción de Ziehl Nielsen y para hongos reportadas ambas como negativas (H&E, magnificación original x100).

Con los hallazgos previamente comentados, el diagnóstico final fue de hepatitis granulomatosa secundaria a fiebre Q, por lo que se prescribió tratamiento antibiótico con 100 miligramos de doxiciclina cada 12 horas. A las 48 horas la fiebre remitió y el paciente fue dado de alta a su domicilio. En la actualidad, el paciente se encuentra asintomático y con pruebas de funcionamiento hepático dentro de límites normales.

## DISCUSIÓN

Los brotes humanos de fiebre Q son el resultado de la inhalación del microorganismo procedente de las vísceras y productos de desecho de vacas, ovejas o cerdos.<sup>6,11,12</sup> Sin embargo, se han descrito casos esporádicos en personas que conviven con gatos y perros, como en nuestro paciente en quien la fuente de contagio fue alguno de estos animales.<sup>1,11</sup>

La fiebre Q tiene un ciclo de multiplicación intracelular y extracelular, de los que la variante extracelular representa la forma infecciosa de la bacteria.<sup>6,7,8</sup> En la mayoría de los casos la respuesta inmunitaria, principalmente de origen celular, logra la destrucción del patógeno; sin embargo, existen casos en los que no se consigue esta destrucción y esta bacteria es capaz de desencadenar una respuesta inflamatoria intensa, ocasionando la forma aguda de la enfermedad.<sup>1,6,7</sup> También existe una forma crónica que se caracteriza por una reacción inflamatoria menos intensa y por gran cantidad de microorganismos no eliminados durante la fase aguda. El estado inmunológico del paciente juega un papel decisivo en la evolución hacia la cronicidad.<sup>1,2,6</sup>

La infección por *C. burnetti* abarca un amplio espectro de manifestaciones clínicas que van desde la infección subclínica hasta cuadros con afectación orgánica severa y potencialmente mortales.<sup>2,5,6</sup> El periodo de incubación es de entre una y tres semanas y las formas clínicas de presentación más frecuentes son la fiebre aislada, la afectación pulmonar y hepática.<sup>3</sup>

La infección aguda se manifiesta con síntomas inespecíficos: fiebre, astenia, adinamia, cefalea, artralgias, entre otros y, en ocasiones, se acompaña de hepatitis o puede agravarse con un cuadro de neumonía atípica.<sup>1,3,11</sup> El pronóstico es bueno y con remisión de los síntomas entre dos y tres semanas.<sup>1,3,6</sup> Cuando la enfermedad toma un curso crónico puede adoptar diversas formas clínicas: endocarditis, hepatitis crónica, osteomielitis, entre otros.<sup>1,5,7</sup>

En la fiebre Q el desarrollo de una respuesta inflamatoria local, como reacción del agente infeccioso y la incapacidad para degradarlo bioquímicamente, provoca una acumulación de células epiteliales, incluidos macrófagos, células mononucleares, entre otras.<sup>1,8,11</sup> El resultado es una reacción inflamatoria granulomatosa, como la observada en la biopsia del paciente. Los granulomas asociados con fiebre Q no aparecen en todos los pacientes ni son exclusivos de la infección por *Coxiella*.<sup>8</sup>

La hepatitis aislada secundaria a *Coxiella burnetti* representa 55% de los casos diagnosticados y es la forma de presentación más frecuente de la fiebre Q en diversas publicaciones.<sup>3,11,12</sup> Suele cursar con fiebre prolongada e histológicamente se caracteriza por granulomas en forma de dona; aunque son infrecuentes y representan sólo 1.8% de los casos.<sup>3,8</sup>

El diagnóstico se realiza, principalmente, mediante pruebas serológicas de inmunofluorescencia indirecta, que es el patrón de referencia, que presenta el fenómeno denominado “variación de fase” en el que existe modificación de los antígenos de membrana y se generan diferentes tipos de anticuerpos según el tiempo de evolución del cuadro clínico.<sup>4,7,9</sup> En las infecciones agudas se elevan los anticuerpos frente a antígenos en fase II y en las formas crónicas existe aumento de estos hacia antígenos en fase I; por lo que títulos de IgM mayores a 1:50 y de IgG mayores a 1:200 en contra de antígenos de fase II sugieren infección aguda. Por su parte, los títulos de IgG mayores a 1:800 frente a antígenos de fase I sugieren formas crónicas de la enfermedad.<sup>2,4,9</sup> Las técnicas de PCR, aunque pueden ser muy sensibles, pueden generar falsos positivos y su disponibilidad clínica es escasa.<sup>5,6,9</sup>

En el caso aquí reportado el cuadro clínico de un tiempo de evolución menor a seis meses asociado con elevación de transaminasas hepáticas y negatividad del resto de los estudios comentados, así como el hallazgo de granulomas no caseosos en conjunto con una serología positiva corroboraron el diagnóstico de hepatitis granulomatosa por fiebre Q. Desde el punto de vista serológico, la mayor elevación de los anticuerpos fase II establece el diagnóstico de infección aguda. Con base en los datos anteriores puede concluirse que el caso aquí reportado corresponde a un cuadro agudo de fiebre Q con manifestaciones hepáticas, transmitido por animales domésticos, tal como se ha reportado en la bibliografía mundial.

El tratamiento de elección en los casos agudos y crónicos es con doxiciclina durante al menos 14 días, o con fluoroquinolonas, como ofloxacina.<sup>1,2,5</sup> Por lo que se refiere a los casos crónicos, la serología debe realizarse durante la administración del tratamiento. Los anticuerpos IgM son los primeros en desaparecer y permanecen los anticuerpos IgG positivos durante varios años y éste puede suspenderse cuando los títulos de IgG en fase 1 estén por debajo de 400, con una duración promedio de entre 18 y 36 meses.<sup>1,9,12</sup> El mayor riesgo de la terapia es la quemadura solar provocada por la fotosensibilidad debida a tratamientos con tetraciclinas, por lo que debe recurrirse a la protección solar junto con el tratamiento.<sup>10,12</sup> En el caso reportado se prescribieron 100 mg de doxiciclina cada 12 horas, con evolución satisfactoria y remisión total de los síntomas.

En la actualidad no se dispone de una vacuna totalmente segura y eficaz que pueda aplicarse a personas con alto riesgo de infectarse; sin embargo, hace poco en Australia se aplicó una vacuna a personas con factores de riesgo ocupacionales.<sup>2,6,7</sup>

La importancia de comunicar este caso clínico estriba en que tanto el médico general como el internista deben conocer y tener presente a la fiebre Q como una posible causa de fiebre de origen oscuro asociada o no con otros síntomas, tal como sucedió en este paciente. El interrogatorio adecuado acerca del antecedente de contacto con animales orientará a la sospecha de esta enfermedad. La fiebre Q es una enfermedad poco diagnosticada en nuestro medio y como causa de hepatitis granulomatosa es el segundo caso reportado en nuestro país, de acuerdo con lo revisado en la bibliografía. Además, en la bibliografía médica mexicana no existe referencia epidemiológica alguna acerca de esta infección.

## CONCLUSIÓN

En nuestro país, la fiebre Q representa una causa subdiagnosticada de síndrome febril. Por eso, ante la coexistencia de factores de riesgo para contagio de la enfermedad, un cuadro clínico compatible con fiebre de origen oscuro y el hallazgo de granulomas hepáticos, debe tenerse en mente esta enfermedad como posible causa.

## REFERENCIAS

1. Roca B. Fiebre Q. An Med Interna (Madrid) 2007;24(11):558-560.
2. Dupont H, Raoult D. Q fever. Infect Dis Clin N Am 2008;22:505-514.
3. Romero MJ, Suárez I, Fajardo JM. Hepatitis aislada como forma de presentación de la fiebre Q: características clínicas y epidemiológicas en 109 pacientes. Enferm Infect Microbiol Clin 2003;21(4):193-195.
4. Santamaría JR. Fiebre Q en el estado de Hidalgo. Reporte de un caso. Perinatol Reprod Hum 2009; 23:34-37.
5. Botelho E, Raoult D. Fever of Unknown Origin Due to Rickettsioses. Infect Dis Clin N Am 2007; 21:997-1011.
6. Raoult D, Marrie TJ, Mege JL. Natural history and pathophysiology of Q fever. Lancet Infect Dis 2005; 5:219-226.
7. Madariaga M, Rezai K, Trenholme GM. Q fever: a biological weapon in your backyard. Lancet Infect Dis 2003;3:709-721.
8. Matheus T, Munoz S. Granulomatous liver disease and cholestasis. Clin Liver Dis 2004; 8:229-246.
9. Field PR, Santiago A, Chan SW, et al. Evaluation of a novel commercial enzyme-linked immunosorbent assay detecting *Coxiella burnetii*-specific immunoglobulin G for Q fever prevaccination screening and diagnosis. J Clin Microbiol 2002;40(9):3526-3529.
10. Tissot H, Raoult D, Brouqui P, et al. Epidemiologic features and clinical presentation of acute Q fever in hospitalized patients: 323 French cases. Am J Med 1992;93:427-434.
11. Viciana P, Pachón J, Cuello JA, et al. Fever of indeterminate duration in the community. A seven year study in the south of Spain. Abstract 683.32 Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, October 11-14, 1992. Am Soc Microbiol, Washington, DC.
12. Fraile-Fariñas MT, Muñoz-Collado C. Infección por *Coxiella burnetii*. Enferm Infect Microbiol Clin 2010;28:29-32.