

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Hepatitis colestática grave por fiebre Q: presentación de un caso

Saturnino Suárez Ortega^{a,*}, José Rivero Vera^b, Marion Hemmersbach^a,
Fernando Artiles Campelo^c, Ricardo Reyes Pérez^d y Pedro Betancor León^a

^aMedicina Interna, Hospital General de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

^bAnatomía Patológica, Hospital General de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

^cMicrobiología, Hospital General de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

^dRadiología Vascul ar Intervencionista, Hospital General de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

Recibido el 8 de junio de 2009; aceptado el 22 de julio de 2009

Disponible en Internet el 9 de octubre de 2009

PALABRAS CLAVE

Fiebre Q aguda;
Coxiella burnetii;
Hepatitis colestática

KEYWORDS

Acute Q fever;
Coxiella burnetii;
Cholestatic hepatitis

Resumen

La hepatitis colestática grave por *Coxiella burnetii* es una forma rara de presentación clínica de la fiebre Q aguda, que se detecta muy ocasionalmente en relación con esta enfermedad infecciosa. Se presenta un caso de hepatitis colestática grave por fiebre Q aguda, con clínica de insuficiencia hepática, marcada colestasis e insuficiencia renal. El estudio serológico inicial por fijación de complemento fue negativo en 2 ocasiones, y se precisó de la ayuda de la biopsia transyugular y de la serología por inmunofluorescencia indirecta para el diagnóstico. A pesar del tratamiento con doxiciclina y ciprofloxacino empeoró progresivamente la colestasis y aparecieron insuficiencia hepática y renal, que desaparecieron rápidamente tras tratamiento esteroideo.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Severe cholestatic hepatitis due to Q fever: Report of a case

Abstract

Severe cholestatic hepatitis due to *Coxiella burnetii* is a rare form of clinical presentation of acute Q fever that is only occasionally detected in association with this infectious disease. We report a case of severe cholestatic hepatitis due to acute Q fever, with clinical signs of hepatic insufficiency, marked cholestasis, and renal insufficiency. The results of the initial serologic study using a complement fixation test were negative on two occasions, and transjugular biopsy and serological analysis with indirect immunofluorescence were required to establish the diagnosis. Despite treatment with doxycycline and

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: drsuarez@hotmail.com (S. Suárez Ortega).

ciprofloxacina, la colestasis progresivamente empeoró, con el desarrollo de insuficiencia hepática y renal, que rápidamente desapareció tras el tratamiento con corticosteroides.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La fiebre Q es una zoonosis producida por *Coxiella burnetii*, que es un coco-bacilo gramnegativo, intracelular obligado, cuyo principal reservorio es el ganado vacuno y bovino, aunque también se han descrito otros animales como fuente de infección¹. Considerada clásicamente como una rickettsia, los estudios de secuencia genética la incluyen actualmente entre las proteobacterias gamma, junto a la *Legionella* y la *Franciscella*². La forma habitual de contagio en el ser humano es por inhalación de quistes o alimentos contaminados, si bien recientemente se ha postulado que ciertas garrapatas podrían ser transmisoras de ésta³. Se trata de una zoonosis de distribución mundial con una prevalencia elevada en Canarias (en nuestro hospital se diagnostican de 40–50 casos de fiebre Q al año). La hepatitis colestática grave por *C. burnetii* constituye una forma rara de fiebre Q aguda, y se encuentran en una revisión bibliográfica (Medline 1960–2009) solamente casos ocasionales^{4–8}. Describimos el caso de un varón, con historia de diabetes y valvulopatía aórtica, que tras una enfermedad aguda grave con focalidad primariamente hepatobiliar, y que empeora con el tratamiento antibiótico específico, mejora considerablemente con la introducción de esteroides, una vez hecho el diagnóstico de fiebre Q aguda. Su domicilio en un área rural es el factor epidemiológico de riesgo encontrado para esta infección.

Caso clínico

Varón de 53 años, con historia de diabetes mellitus de un año de evolución, en tratamiento con dieta, doble lesión aórtica moderada secundaria a válvula aórtica bicúspide y tabaquismo de una caja al día. Fue valorado de urgencia por cuadro de fiebre de 5 días de evolución, artralgias difusas y cefalea, y por sospecha de endocarditis se realizó ecocardiograma transesofágico y hemocultivos, 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 de predominio aórtico. Abdomen: blando, depresible, con discreto dolor a la palpación profunda en hipocondrio derecho, sin defensa, con Murphy y Blumberg negativos, sin megalias. Resto normal. De la analítica inicial destaca: leucocitos: 15.100/ μ l (un 87% de neutrófilos); creatinina: 1,36 mg/dl; urea: 54 μ g/dl; bilirrubina total: 10,34 mg/dl, con bilirrubina directa: 8,6 mg/dl; aminotransferasa glutámico oxalacética (GOT): 79 U/l; aminotransferasa glutámico pirúvica (GPT): 90 U/l; gamma-glutamiltanspeptidasa: 529 U/l; fosfatasa alcalina (FA): 371 U/l; lactato deshidrogenasa (LDH): 499 U/l; proteína C reactiva: 25 mg/dl (valores normales <0,5 mg/dl); velocidad de sedimentación globular de 100 mm a la primera hora; colesterol total 450 mg/dl, con LDL de 390 mg/dl; ferritina:

>2.000 ng/ml; hipoalbuminemia: 25,5 g/l, con hipergammaglobulinemia heteroclonal (inmunoglobulina G [IgG] de 1.540 mg/dl), anticuerpos anticardiolipina (ACA) IgG de 135 U GPL/ml, ACA IgM de 224,5 U MPL/ml y anti- β -2 glucoproteína IgM de 43,8 UA SM/ml. Resto de un amplio protocolo analítico negativo. En las analíticas evolutivas destaca: alargamiento progresivo del tiempo parcial de tromboplastina activada (APTT) (valores normales de 0–38 segundos) que llega a estar en 65 segundos, sin heparina, así como progresivo deterioro de la función renal, con subida de la creatinina a 2,1 mg/dl y aumento de la bilirrubina total hasta un valor máximo de 24,7 mg/dl a expensas de la bilirrubina directa (19 mg/dl), y se mantienen una GOT y una GPT en torno a 100–200 U/l (tabla 1). Descenso del índice de Quick hasta el 40%, que no se recupera con vitamina K. Los hemocultivos y un amplio protocolo serológico para hepatitis y fiebre prolongada fueron negativos, incluso la serología para fiebre Q por fijación de complemento en 2 ocasiones. La radiografía de tórax y ecografía abdominal inicial fueron normales. En el curso evolutivo se realizó TAC abdominal que mostró mínima ascitis y engrosamiento de pared vesicular.

El electrocardiograma fue normal y el ecocardiograma transtorácico mostró buena función ventricular izquierda, con patrón *doppler* diastólico mitral en ritmo sinusal y válvula aórtica muy calcificada, con gradiente pico de 50 mmHg, y doble lesión aórtica moderada. El ecocardiograma transesofágico no detecta verrugas ni abscesos y se confirma gradiente transaórtico y la señal de insuficiencia aórtica moderada.

Tras la realización de ecocardiograma transesofágico y hemocultivos el primer día de estancia hospitalaria se indica doxiciclina que se asocia una semana después a ciprofloxacina (ante la elevada sospecha de fiebre Q) y tratamiento de sostén; se presentó una evolución tórpida, con empeoramiento progresivo de la función renal y colestasis, y mantenimiento de fiebre intermitente. Por esto se realiza biopsia hepática por vía transyugular (por problemas de coagulación) que reveló granulomas en *doughnuts* y signos de colestasis (figs. 1 y 2), y una nueva serología por

Tabla 1 Relación evolutiva de los parámetros analíticos

Evolución	Leucocitos	BT	GOT	GPT	GGT	Cr	APTT
Inicial	15.100	10,34	79	90	529	1,36	60
P-antibióticos	7.010	24,7	192	200	526	2,1	65
P-esteroides	15.000	2,06	31	84	186	1,46	46
Consulta	10.300	0,6	20	19	51	1,26	

Consulta: revisión a los 2 meses del alta.

APTT: tiempo parcial de tromboplastina activada; BT: bilirrubina total; Cr: creatinina; GGT: gammaglutamiltanspeptidasa; P-antibióticos: tras completar 2 semanas de antibióticos; P-esteroides: tras 2 semanas de esteroides; TGO: aminotransferasa glutámico oxalacética; TGP: aminotransferasa glutámico pirúvica.

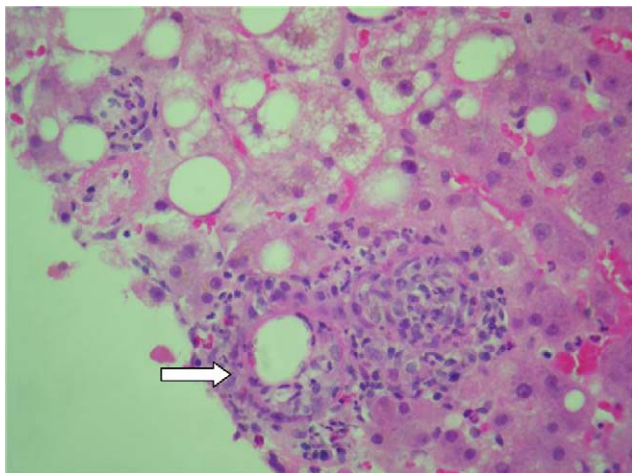


Figura 1 Doughnut granuloma (flecha) junto a un área de colestasis (hematoxilina-eosina (HE)-400 \times).

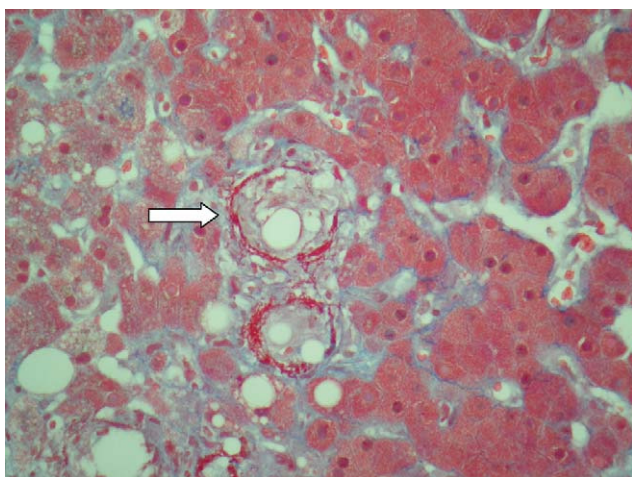


Figura 2 Tinción de tricrómico que demuestra el anillo de fibrina (flecha) en un doughnut granuloma (tricrómico-400 \times).

inmunofluorescencia, que da el diagnóstico de fiebre Q aguda (anticuerpos para *C. burnetii* tipo IgM de 1/40 y tipo IgG de 1/320; en un control 4 semanas después los anticuerpos tipo IgG fueron de 1/1.280). Tras la biopsia hepática y recepción de la serología positiva para fiebre Q se añade metilprednisolona a dosis de 80 mg/día, con retirada progresiva en 4 semanas, con rápida mejoría de la colestasis y las funciones hepática y renal. En medio ambulatorio desaparece la hiperlipidemia y se normaliza el APTT y los reactantes de fase aguda, y tras 2 años de evolución, permanece asintomático, con persistencia de serología de fiebre Q aguda, sin evidencia de cronicidad.

Discusión

En resumen, se trata de un varón de 53 años de edad, que ingresa por fiebre, cefalea, ictericia progresiva, con claro patrón de colestasis, aumento progresivo de enzimas hepáticas, alargamiento del APTT e insuficiencia renal no oligúrica, y que tras un empeoramiento marcado mejora

rápidamente con la introducción de esteroides. El caso presentado reúne 2 criterios clínicos que coexisten con escasa frecuencia en la fiebre Q y que son la grave hepatitis colestática⁷ y la insuficiencia renal, con criterios serológicos diagnósticos tardíos bien definidos y una respuesta clara a la asociación de esteroides, vinculada a la plétora autoinmunitaria que desencadena este proceso, y que no revierte con el tratamiento antibiótico específico. Todo esto configura una excepcional presentación, con escasas comunicaciones encontradas hasta el momento en toda la literatura médica analizada⁴⁻⁸.

El diagnóstico de fiebre Q aguda se suele realizar mediante serología, bien a través de la demostración de seroconversión, o bien por la demostración de anticuerpos frente a antígenos de fase II de *C. burnetii* a títulos IgM mayores o iguales a 1:200 o IgM superior o igual a 1:50 en una muestra única, y que sean superiores a los anticuerpos frente a los antígenos de fase I. La serología de la fiebre Q es específica y raramente presenta reacciones cruzadas con rickettsias, bartonella o brucella⁹. El diagnóstico de certeza puede hacerse mediante reacción en cadena de la polimerasa, en muestras de tejido o en cultivos celulares, con técnicas complejas, con riesgo de infección para el personal de microbiología¹⁰, por lo que sólo se hacen en centros de referencia. Los valores alargados del APTT, la presencia de anticoagulante lúpico, de anticuerpos anti-cardiolipina y otros autoanticuerpos se han encontrado en una proporción elevada de casos de fiebre Q¹¹. El APTT alargado podría servir de orientación cuando la primera serología es negativa por retraso en la seroconversión, o si existe suero anticomplementémico (frecuente en la infección aguda por fiebre Q) y se realiza la serología sólo por la técnica de fijación de complemento. El factor epidemiológico y geográfico, asimismo, puede ayudar a orientar el diagnóstico. La mayoría de los casos de fiebre Q encontrados en nuestro hospital están relacionados con áreas rurales, que en lenguaje coloquial en Gran Canaria reciben el nombre de "medianías" por estar comprendidas en un área intensamente azotada por los alisios a lo largo de todo el año, con altitudes entre los 200 y 1.300 metros. La localización geográfica y la expresión clínica dominante de uno de los 3 grandes síndromes (respiratorio, hepático y neurológico) de la fiebre Q suelen tener cierta correlación¹²⁻¹⁵, probablemente vinculada al mecanismo de contagio. En esta orientación también se ha correlacionado con la edad y la inmunidad, y es más frecuente la hepatitis en jóvenes y el cuadro respiratorio en edades más avanzadas y en estados de inmunodepresión¹⁶.

Se desconoce la influencia que puede tener el tratamiento antibiótico en la fase aguda de la infección sobre la evolución de la enfermedad. Tampoco se sabe cuál es el momento idóneo para considerarla curada, según la serología, ya que ésta conserva el perfil de serología de infección aguda durante varios años, según hemos comprobado en varios casos recientemente.

En la biopsia transyugular se encontró un gran número de granulomas con áreas que reflejaban colestasis (fig. 2) que, en ausencia de hallazgos en la vía biliar por las técnicas de imagen y la rápida resolución con esteroides, explican, por mecanismo compresivo de los granulomas sobre la vía biliar intrahepática, la colestasis. En este sentido las técnicas de imagen comentadas descartan enfermedad inflamatoria de la vía biliar extrahepática, bien colangitis o colecistitis, que también se han descrito como manifestaciones de la fiebre Q aguda¹⁷.

Se comentan las dificultades diagnósticas con la fiebre Q aguda, incluso en un área de alta prevalencia como Canarias, y se aconseja que se usen técnicas serológicas mixtas en situaciones de alta sospecha y clínica marcada (fijación de complemento e inmunofluorescencia indirecta [IFI]), y si no existe respuesta al tratamiento convencional valorar el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o esteroides. Este aspecto se ha considerado de modo empírico y se sustenta en la respuesta espectacular de casos graves en los que el tratamiento antibiótico no ha logrado mejorar el proceso. Un apoyo a este tratamiento subyace en la plétora autoinmunitaria e inflamatoria que inducen algunas enfermedades infecciosas tras el daño tisular¹⁸, muy marcado en esta afección. El uso de esteroides o AINES tendría la finalidad de eliminar esta respuesta, que probablemente persista tras eliminar los gérmenes con el tratamiento antibiótico apropiado. La ausencia de estudios controlados nos obliga a ser cautos ante el uso de AINES o esteroides como tratamiento combinado en la fiebre Q refractaria.

En conclusión, la *C. burnetii* es un microorganismo que debe investigarse en los pacientes con síndrome febril y semiología con focalización hepatobiliar. Un tratamiento antibiótico específico, tras confirmación serológica por inmunofluorescencia, si el suero es anticomplementémico, requiere en situaciones graves el uso de AINES o esteroides para su resolución¹⁹. Esto explica el por qué expertos en el tema la ven como una enfermedad misteriosa²⁰, quizás por las dificultades diagnósticas que engendra y el futuro incierto de los que la experimentan de forma intensa. Incluso, con no menos sarcasmo, otros han sido capaces de considerarla como un souvenir de Canarias²¹.

Bibliografía

- Maurin M, Raoult D. Q fever. Clin Microbiol Rev. 1999;12: 518–553.
- Stein A, Saunders NA, Taylor AG, Raoult D. Phylogenetic homogeneity of *Coxiella burnetii* strains as determined by 16S ribosomal RNA sequencing. FEMS Microbiol Lett. 1993;113: 339–344.
- Walker DH, Raoult D, Stephen Dunler J, Marrie T. Q fever. En: Kasper DL, Fauci A, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL. Harrison's principles of internal medicine. 16 ed. Madrid: Mc Graw Hill; 2005. p. 1007–8.
- Kelly RP, Byrnes DJ, Turner J. Acute severe hepatitis due to *Coxiella burnetii* infection. Med J Aust. 1986;144:151–2.
- Reina-Serrano S, Jiménez-Sáenz M, Herrerías-Gutiérrez JM, Venero-Gómez J. Q fever-related cholecystitis: A missed entity? Lancet Infect Dis. 2005;5:734–5.
- Chang K, Jang JJ, Lee HC, Liu KH, Lee NH, Ko WC. Acute hepatitis with or without jaundice: A predominant presentation of acute Q fever in southern Taiwan. J Abstract Microbiol Immunol Infect. 2004;37:103–8.
- Chung-Hsu L, Chun-Kai H, Chuen CH, Hsing-Chun Ch, Wu-Shiung H, Chih-Wen L, et al. Acute Q fever: An emerging and endemic disease in southern Taiwan. S J Infectious Disease. 2008;40: 105–110.
- Wu CS, Chang KY, Lee CS, Chen TJ. Acute Q fever hepatitis in Taiwan. J Gastroenterol Hepatol. 1995;10:112–5.
- Fournier PE, Marrie TJ, Raoult D. Diagnosis of Q fever. J Clin Microbiol. 1998;36:1823–34.
- Rolain JM, Raoult D. Molecular detection of *Coxiella burnetii* in blood and sera during Q fever. QJM. 2005;98:615–7.
- Campos Álvarez RM, Jimenez Mejías ME, Moreno Maqueda I, Cuello Contreras JA. Fiebre Q y anticuerpos anticardiolipina. Rev Clin Esp. 1992;191:454–5.
- Powell O. Q fever clinical features in 72 cases. Aust Ann Med. 1960;9:214–6.
- Pebody RG, Wall PG, Ryan MJ, Fairley C. Epidemiological features of *Coxiella burnetii* infection in England and Wales: 1984 to 1994. Commun Dis Rep CDR Rev. 1996;6:128–32.
- Marrie TJ, Stein A, Janigan D, Raoult D. Route of infection determines the clinical manifestations of Q fever. J Infect Dis. 1996;173:484–7.
- Roca B. Fiebre Q. An Med Interna (Madrid). 2007;24:558–60.
- 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: 109–123.
- Dupont HL, Hornick RB, Levin HS, Rappaort MI, Woodward TE. Q fever hepatitis. Ann Int Med. 1971;74:198–286.
- Suárez S. Hipótesis unificadora de la génesis de los anticuerpos anticardiolipina. Med Clin (Barc). 1993;101:317–8.
- Parker NR, Barralet JH, Bell AM. Q fever. Lancet. 2006;367:679–88.
- Raoult D. Q fever: Still a mysterious disease. QJM. 2002;95: 491–492.
- Somasundaram R, Loddikenper C, Zeitz M, Schneider T. A souvenir from the Canary Islands. Lancet. 2006;367:1116.