

Neumonía por *Coxiella burnetii*: presentación de un caso y revisión de la literatura

Coxiella burnetii pneumonia: Case report and literature review

JUAN CARLOS MEZA-CARDONA¹, FERNANDO ROSSO-SUÁREZ²
Forma de citar: MEZA-CARDONA JC, ROSSO-SUÁREZ F. Neumonía por *Coxiella burnetii*:
presentación de un caso y revisión de la literatura. Rev CES Med 2012; 26(2): 201-207

RESUMEN

Se presenta el caso de una paciente de sexo femenino de 56 años, previamente asintomática, quien inicia de forma rápidamente progresiva un cuadro clínico de mialgias, artralgias, rash y fiebre alta no cuantificada, que se asocia posteriormente a disnea, tos y dolor abdominal, por lo cual es remitida a un centro hospitalario de alta complejidad de la ciudad de Cali (Colombia). Dado que la paciente, con impresión diagnóstica de neumonía por influenza AH₁N₁ sobre-infectada, no mejoraba con el tratamiento antibiótico y antiviral propuesto, se sospechó la posibilidad de una neumonía por gérmenes atípicos o la concomitancia de alguna enfermedad del tejido conectivo, por lo cual se solicitaron estudios clínicos adicionales. Se detectaron títulos de anticuerpos del tipo IgM mediante técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI) para *Coxiella burnetii* con lo que se cambió el tratamiento antibiótico a levofloxacina y doxiciclina, a lo cual la paciente respondió de forma óptima y finalmente pudo ser dada de alta.

1 Residente Medicina Interna, Universidad CES.
2 Epidemiólogo, Infectólogo. Clínica Valle del Lili

Recibido: julio 9 de 2012. **Revisado:** octubre 22 de 2012. **Aceptado:** octubre 25 de 2012.

PALABRAS CLAVE

Fiebre Q

Coxiella burnetii

Neumonía atípica

Colombia

ABSTRACT

*We report the case of a female patient of 56 years, previously asymptomatic, who begins rapidly progressive clinical symptoms of myalgia, arthralgia, rash and high fever unquantified, associated later with dyspnea, cough and abdominal pain, so it is sent to a hospital of high complexity of Cali (Colombia). Because the patient with pneumonia diagnostic impression of influenza AH1N1 on-infected, did not improve with antibiotic and antiviral treatment proposed was suspected the possibility of atypical pneumonia germs or concomitant connective tissue disease, so further clinical studies were requested. We detected titers of IgM antibodies by indirect immunofluorescence (IIF) for *Coxiella burnetii* thus antibiotic treatment was changed to levofloxacin and doxycycline, to which the patient responded optimally and could eventually be released.*

KEY WORDS

Q fever

Coxiella burnetii

Atypical pneumonia

Colombia

INTRODUCCIÓN

La fiebre Q es una enfermedad poco reconocida a nivel mundial, a pesar que hay reportes

que la describen desde hace más de 60 años, y lo es mucho más en Colombia, donde se creía que estábamos exentos de ella. Sin embargo, Mattar *et al.* (1) analizaron sueros de personas que trabajaban en actividades agrícolas en los departamentos de Córdoba y Sucre, y luego examinados por inmuno-fluorescencia indirecta (IFI) para detección de anticuerpos contra tres microorganismos, dentro de ellos *Coxiella burnetii*. Encontraron que, de 81 muestras analizadas, el 26,6 % fueron seropositivas para este microorganismo, concluyendo así que es elevada la prevalencia de anticuerpos contra *C. burnetii* en dicha región.

Igualmente, existen desde hace pocos años algunos casos reportados en la ciudad de Medellín, donde, luego de evaluar a 311 pacientes en 11 centros médicos de la ciudad, Betancur y Vélez (2) documentaron 18 casos de neumonía por *C. burnetii*. De esta manera, se pone de manifiesto la presencia de *Coxiella burnetii* en el país, un patógeno que hasta hace poco tiempo se creía sólo afectaba a Europa, Australia y Norteamérica.

La presentación clínica de la fiebre Q es sumamente variada e incluye desde las formas leves hasta las muy serias, algunas con mal pronóstico. De forma frecuente, la presentación aguda aparece como una infección asintomática, un cuadro catarral, una hepatitis o una neumonía; mientras que en su forma crónica, hace su aparición de forma más frecuente como una endocarditis, con hemocultivos negativos (3).

Los mejores métodos de diagnóstico en microbiología son los que permiten la detección directa del patógeno (cultivo celular y reacción en cadena de la polimerasa, -PCR-), aunque no siempre están disponibles en nuestro medio y más aún cuando se trata de una bacteria de difícil crecimiento. En el caso de fiebre Q aguda, el diagnóstico debe ser confirmado con la presencia de anticuerpos (IgM o IgG), obtenidos por inmuno-fluorescencia (3).

Se describe a continuación un caso documentado en la ciudad de Cali (Colombia).

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se trata de una mujer de 56 años, de nacionalidad colombiana, originaria de la ciudad de Bogotá (Cundinamarca) y procedente de Armenia (Quindío), quien consultó inicialmente a una clínica de su ciudad por un cuadro de una semana de evolución consistente en artralgias, mialgias, adinamia y alza térmica no cuantificada. Con un resultado de hemograma reportado como normal, recibe manejo sintomático, de forma ambulatoria.

Reingresa al mismo centro hospitalario 48 horas después por persistencia de los síntomas y aparición de lesiones difusas en piel, de tipo macular, eritematosas y no pruriginosas. Ante la persistencia del cuadro y su complejidad, se decide hospitalizar. Durante los primeros días de internación desarrolla un importante compromiso respiratorio, acompañado de dolor abdominal. Se le realizan una radiografía simple de tórax y ecografía de abdomen total. En la primera se reporta infiltrado de predominio alveolar en bases pulmonares y regiones peri-hiliares, con escaso derrame pleural. En la ecografía se reporta hepatomegalia discreta con incremento difuso de la ecogenicidad, sugestivo, esto último, de esteatosis.

Se le realiza además, un ecocardiograma transtorácico, en el que solo llama la atención un discreto componente de pericarditis. Con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad y sospecha de neumonía por influenza AH₁N₁, se le inicia cubrimiento antimicrobiano con ceftriaxona, doxiciclina, oseltamivir y amantadina. A pesar de esto, la paciente continuó con una evolución desfavorable y sus estudios mostraban una progresión de la respuesta inflamatoria, razón por la cual se remite a un centro hospitalario de mayor complejidad.

Es así como ingresa a un centro hospitalario de alta complejidad en la ciudad de Cali (Colombia), una paciente en regulares condiciones generales, con disnea moderada, hemodinámicamente estable, aunque taquipnéica y con febrícula. En

la evaluación física realizada se encontró disminución del murmullo vesicular y estertores en ambas bases pulmonares, además de lesiones maculares generalizadas de color rosado, que comprometían predominantemente extremidades y tronco (figuras 1 y 2). Dado el importante compromiso respiratorio, fue manejada inicialmente en la unidad de cuidados intensivos.

Entre sus antecedentes personales se destacaban la presencia de diabetes mellitus tipo 2, obesidad e historia de colecistectomía. Negó la tenencia de mascotas, aunque sí manifestó un viaje a la zona rural de Manizales, pocas semanas antes de la aparición de los síntomas. Adicionalmente, negó la ingesta de leche cruda.

En los exámenes paraclínicos iniciales predominaban la presencia de leucocitosis (19 040 mm³) con neutrofilia (83 %), anemia (hemoglobina de 9,1 gr/dl), y elevación de los marcadores de inflamación, con una velocidad de sedimentación globular de 120 (punto de corte máximo: 20) y proteína C reactiva de 45 (punto de corte máximo: 1).

En ese momento la paciente es valorada por el servicio de infectología y dada la progresión del cuadro respiratorio, a pesar del manejo instaurado previo al ingreso, se decide iniciar un cubrimiento antibiótico más amplio con linezolid y cefepime. Debido a su compromiso respiratorio es sometida a estudio tomográfico de tórax, en el que se reporta adenomegalias mediastinales, engrosamiento intersticial pulmonar axial y periférico y presencia de imágenes nodulares con densidad de tejidos blandos, algunas de ellas con densidad en "vidrio esmerilado", predominantemente hacia lóbulos superiores (figuras 3 y 4).

A pesar del ajuste hecho en los antimicrobianos, la paciente continuó con el compromiso respiratorio y en sus estudios persistían la leucocitosis y elevación de marcadores de inflamación, por lo que fue llevada rápidamente a fibro-broncoscopia para lavado bronco-alveolar, de cuya muestra no creció agente bacteriano alguno.



Figura 1. Rash maculopapular con compromiso del torso y glúteos.



Figura 2. Rash maculopapular con compromiso de miembros inferiores.

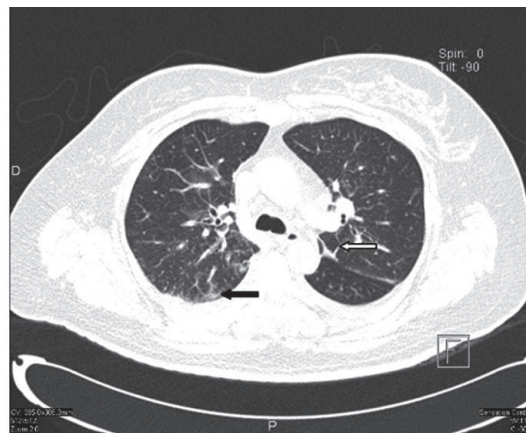
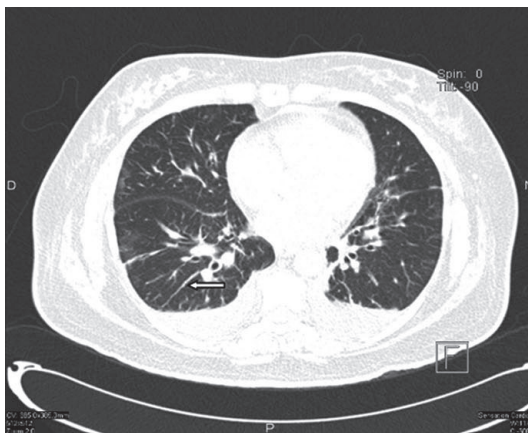


Figura 3 y 4. TAC mostrando engrosamiento de los septos interlobulares (flechas blancas), y opacidades en vidrio esmerilado (flecha negra)

Durante su estadía se descartaron otras posibilidades como enfermedades autoinmunes y VIH, entre otras. Por lo anterior, se pensó que la paciente cursaba muy posiblemente con una neumonía atípica por un agente inusual.

Se tomó una muestra de suero que fue enviada a un laboratorio de referencia para estudio de anticuerpos del tipo IgM mediante inmuno-fluorescencia indirecta (Kit de IFI Vircell, Ref. PCOBU I + II) contra gérmenes atípicos (*L. pneumophila*,

M. pneumoniae, *C. burnetii*, *C. pneumoniae*, adenovirus, virus parainfluenza y virus sincitial), con seropositividad para *C. burnetii*. Con esto, se cambió su esquema antimicrobiano a doxiciclina 100 mg dos veces al día y levofloxacin 750 mg una vez al día, con lo cual la mejoría clínica y paraclínica fue dramática, y al cabo de pocos días, pudo ser dada de alta.

DISCUSIÓN

El término "Fiebre Q" (del inglés *query fever*) fue propuesto en 1935 por Edward Derrick para describir una enfermedad febril en trabajadores de mataderos en Brisbane, Queensland, Australia (4). Sin embargo, no fue sino hasta el año de 1938 cuando se determinó que el agente causal era *Coxiella burnetii*, nombre que recibió como reconocimiento a dos de los investigadores que trabajaron arduamente en su descubrimiento y caracterización (Herald Rea Cox y M^cFarlane Burnet) (18).

Originalmente, *C. burnetii* fue llamada *Rickettsia burnetii* por sus similitudes con las rickettsias (organismos intracelulares obligados, que tienen como reservorio las garrapatas) (5). Sin embargo, al lograr secuenciar su genoma, se identificó gran homología con *Legionella pneumophila* (6).

Se trata de un bacilo gramnegativo de pequeño tamaño (0,3-1,0 μm) que crece de forma exclusiva en células eucariotas vivas. Habita en las vacuolas ácidas (pH 4,8) de macrófagos y monocitos, inhibiendo la actividad fago-lisosómica y los mecanismos de apoptosis celular, y es capaz de formar fuera de la célula unas pseudoesporas metabólicamente inactivas, lo que explica su extrema resistencia a variaciones ambientales, al igual que su capacidad de ser transportadas a cientos de kilómetros por el aire (3).

Exhibe una variante celular pequeña que protege el organismo contra el ambiente externo,

donde puede sobrevivir desde uno hasta cuarenta meses, dependiendo del ambiente y su temperatura (7).

Otra característica importante es su variación antigénica asociada con la pérdida parcial de lipopolisacárido, que conlleva pérdida de su virulencia. En animales o humanos, *C. burnetii* está en fase I y es muy infecciosa. Luego de ser subcultivada, una delección cromosómica resulta en un cambio antigénico a una forma avirulenta (fase II) (8). La forma antigénica de la fase II es la primera en ser reconocida por el sistema inmune durante la fiebre Q aguda, mientras los anticuerpos contra la forma antigénica de la fase I son detectados durante la fiebre Q crónica (8). La fiebre Q es una zoonosis mundial y los humanos son un hospedero incidental. El reservorio es extenso e incluye a mamíferos, pájaros y artrópodos, principalmente garrapatas (5). Las fuentes más comúnmente identificadas de infección humana son vacas, ovejas y cabras, aunque también se han descrito gatos, conejos, cerdos y perros (9). Los bovinos infectados eliminan el bacilo por orina, heces, leche, y productos del parto (placenta).

En humanos, la exposición resulta de la inhalación de partículas de aerosol contaminadas provenientes de material del parto de ganado infectado, una vez este se seca; tales partículas pueden viajar grandes distancias y permanecer virulentas por meses (5). Se admiten también otras vías de contagio, como la ingestión de productos lácteos crudos contaminados, la exposición laboral y manipulación de animales infectados y, de forma esporádica, la transfusión de sangre infectada o por vía transplacentaria (10).

Puede aparecer a cualquier edad pero es más frecuente entre los 30 y 70 años, tras un periodo de incubación de 10-17 días. Su presentación es extremadamente variable: la infección puede seguirse de seroconversión asintomática (54-60 %), enfermedad aguda, desde un síndrome

me "flu like" (como gripa) hasta neumonía severa (40 % de los casos), o enfermedad crónica (manifestada principalmente como endocarditis en 1 a 5 % de los casos) (11).

En la presentación aguda el inicio es usualmente abrupto, con fiebre de alto grado (39 a 40 °C), fatiga, cefalea y mialgias, como los síntomas más frecuentes. Cuando está presente la neumonía, la mayoría de los casos es de forma leve con ruidos no productiva, fiebre y mínimos hallazgos auscultatorios; sin embargo, algunos pacientes presentan *distress* respiratorio agudo (12).

Los hallazgos en la radiografía de tórax son inespecíficos y se asemejan a una neumonía viral, aunque en áreas endémicas, se ha descrito la asociación a opacidades redondeadas (14); cuando se presenta el derrame pleural es usualmente pequeño y pueden aparecer adenopatías hiliares (15).

Los síntomas pueden durar desde 10 hasta 90 días y la tasa de mortalidad varía entre 0,5 y 1,5 % (5). Otras manifestaciones de la enfermedad aguda y que pudieron ser observadas en la paciente son *rasb* maculo-papular o purpúrico (10 %), pericarditis y miocarditis (1 %) (13).

Una cuidadosa y exhaustiva historia es la clave más importante en el ejercicio médico, y más aún en el escenario de las infecciones. En el caso que se describe, la paciente manifestó que pocas semanas antes del inicio de su enfermedad había estado en el área rural del departamento de Caldas, y poco después de haber ingresado a la clínica, se pudo establecer que cerca al lugar donde estuvo pasaban camiones que transportaban ganado proveniente de un matadero (16). Aunque es difícil establecer causalidad en este caso, se describen en la literatura brotes en área, incluso a varios kilómetros del sitio que podría establecerse como fuente (17).

Ya que la enfermedad tiene una presentación inespecífica, el laboratorio es necesario para

confirmar el diagnóstico. Como la mayoría de laboratorios no tienen la capacidad de aislar el microorganismo, los estudios serológicos, incluyendo fijación de complemento y anticuerpos por inmunofluorescencia indirecta, se constituyen en la forma de hacer el diagnóstico, siendo de mayor utilidad el segundo, ya que es más sencillo, rápido, sensible y está libre de interferencias de los sueros complementarios, con los sueros de algunos pacientes; además, permite identificar las distintas clases de inmunoglobulinas (3). Una elevación en cuatro veces el título de anticuerpos entre la fase aguda (suero tomado al ingreso) y la fase convaleciente (dos a cuatro semanas después) es considerada diagnóstica (18), al igual que títulos de anticuerpos IgG mayores de 1/200 o IgM mayores de 1/50 (11). Sin embargo, en el caso que se describe, el resultado de los anticuerpos IgM mediante técnica de IFI fue cualitativo (positivo), y esto, sumado a la mejoría dramática y total con el cambio en el espectro antimicrobiano, fueron suficientes razones para confirmar el diagnóstico.

En cuanto al tratamiento, dado que la mayoría de los casos de fiebre Q aguda son asintomáticos, sólo se requiere para aquellos pacientes sintomáticos. *C. burnetii* es resistente a betalactámicos y aminoglucósidos y es susceptible a rifampicina, tetraciclinas y fluoroquinolonas, pero el tratamiento de elección es doxiciclina 100 mg dos veces al día por 14 días; y para aquellos que no toleran la doxiciclina, un macrólido o una fluoroquinolona puede ser efectiva (15).

CONCLUSIÓN

Con el anterior caso se quiere resaltar cómo la infección por *Coxiella burnetii*, un agente que se creía hasta hace poco afectaba otros sitios de la geografía mundial, se encuentra ya entre nosotros y cada vez con un mayor número de casos reportados. Hablando específicamente del compromiso pulmonar, se encuentra dentro del

grupo de las llamadas neumonías atípicas y al igual que otros gérmenes atípicos, se caracterizan por la presencia de manifestaciones extrapulmonares, que muchas veces pueden prevalecer sobre las manifestaciones en pulmón lo cual hace elusivo su diagnóstico. De acuerdo a lo anterior, es necesario tener un elevado índice de sospecha para acercarnos al diagnóstico y una vez más, la historia clínica se convierte en la herramienta crucial para hacerlo.

REFERENCIAS

1. Máttar S, Parra M. Detección de anticuerpos contra *Anaplasma*, *Bartonella* y *Coxiella* en habitantes rurales de un área del caribe colombiano. Rev MVZ Córdoba 2006; 11(2): 781-789.
2. Betancur CA, Velez L. Características clínicas de la neumonía adquirida en la comunidad asociada a bacterias atípicas y virus respiratorios (NAC atípica), Valle de Aburrá 2005-2006. Act Med Col 2006; 31: 326-7.
3. Fraile MT, Muñoz C. Infección por *Coxiella burnetii* (fiebre Q). Enferm Infecc Microbiol Clin 2010; 28(Supl 1):29-32.
4. Derrick, EH. "Q" fever, a new fever entity: clinical features, diagnosis and laboratory investigation. Med J Aust 1937 (2): 281-299.
5. Maurin M, Raoult D. Q fever. Clin Microbiol Rev 1999 (12)4: 518-553.
6. Seshadri R, Paulsen IT, Eisen JA, Read TD, Nelson KE, Nelson WC, Ward N *et al.* Complete genome sequence of the Q fever pathogen *Coxiella burnetii*. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100: 5455-60.
7. Christie AB, editor. Q fever. In: Infectious diseases, epidemiology and clinical practice. Edinburgh (UK): Churchill Livingstone; 1974. p. 876-91.
8. Raoult D, Marrie TJ, Mege JL. Natural history and pathophysiology of Q fever. Lancet 2005;5:219-26.
9. Stein A, Raoult D. Pigeon pneumonia in Provence: a bird borne Q fever outbreak. Clin Infect Dis 1999; 29(2):617-20.
10. Milazzo A, Hall R, Storm PA, Harris RJ, Winslow W, Marmion BP. Sexually transmitted Q fever. Clin Infect Dis 2001; 33: 399-402.
11. Parker NR, Barralet JH, Morton A. Q fever. Lancet 2006; 367: 679-88.
12. Tissot-Dupont H, Raoult D. Q fever. Infect Dis Clin N Am 2008 (22): 505-514.
13. 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.
14. Gordon JD, MacKeen AD, Marrie TJ, Frasser DB. The radiographic features of epidemic and sporadic Q fever pneumonia. J Can Assoc Radiol 1984;35:293-6.
15. Marrie TJ. Q fever pneumonia. Infect Dis Clin N Am 2010 (24): 27-41.
16. Tissot-Dupont H, Torres S, Nezri, and Raoult D. Hyperendemic focus of Q fever related to sheep and wind. Am J Epidemiol 1999;150:67-74.
17. Porten K, Rissland J, Tigges A, Broll S, Hopp W, Lunemann M *et al.* A super-spreading ewe infects hundreds at a farmers' market in Germany. BMC Infect Dis 2006;6:147.
18. Burnet FM, Freeman M. Experimental studies on the virus of Q fever. Med J Aust 1937;2:299-305.