



OBSERVACIÓN CLÍNICA

Fiebre prolongada e ictericia en un paciente con hepatopatía alcohólica

Ana Belén Vega, Victoria Andreu*, Antonia Perelló, Nadia Chahri, Henry Córdova, Agueda Abad y Mercè Barenys

Servei de Gastroenterologia i Aparell Digestiu, Hospital de Viladecans, Barcelona, España

Recibido el 4 de enero de 2010; aceptado el 29 de mayo de 2010

Disponible en Internet el 3 de agosto de 2010

PALABRAS CLAVE

Fiebre Q;
Hepatopatía;
Ascitis;
Hepatopatía
alcohólica;
Insuficiencia
hepática;
Infección

Resumen

Presentamos el caso clínico de un varón de 40 años con hepatopatía alcohólica de base que presenta fiebre prolongada, ictericia e insuficiencia hepática asociados a infección por *Coxiella burnetti*. Tras el diagnóstico y el tratamiento antibiótico adecuado el paciente se recuperó por completo. Se documenta el caso adecuadamente y, a propósito del mismo, se revisa de forma práctica la literatura y se discute la importancia de esta infección, y la necesidad de insistir en su inclusión en el diagnóstico diferencial ante a esta situación clínica.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Q fever;
Liver disease;
Ascites;
Alcoholic liver
disease;
Liver failure;
Infection

Prolonged fever and jaundice in a patient with alcoholic liver disease

Abstract

We report the case of a 40-year-old man with underlying alcoholic liver disease who presented with prolonged fever, jaundice and liver failure associated with *Coxiella burnetii* infection. After diagnosis and appropriate antibiotic treatment, the patient made a complete recovery. We describe aspects of this case and provide a practical review of the literature on the topic. We also discuss the importance of this infection and the need for its inclusion in the differential diagnosis of this clinical picture.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Varón de 40 años de edad fumador de 20 cigarrillos/d y con un consumo enólico de 100 g/d, sin alergias a fármacos

conocidas. Su domicilio se encontraba en una zona rural y su esposa era veterinaria de profesión. No era adicto a drogas por vía parenteral, ni tomaba medicamentos ni tenía antecedentes de transfusión sanguínea o intervención quirúrgica. En enero de 2009 ingresó en nuestro hospital por un cuadro caracterizado por fiebre elevada intermitente

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vandreucanada@gmail.com (V. Andreu).

de hasta 39 °C de 2 semanas de evolución junto con sudoración profusa, astenia, anorexia, distensión abdominal e ictericia progresiva. A la exploración el paciente se encontraba consciente y orientado en tiempo y espacio. Presentaba estigmas de hepatopatía crónica (arañas vasculares y eritema palmar), fiebre de 38,5 °C, ictericia cutáneo-mucosa, y deshidratación. Tensión arterial de 108/60 mmHg con una frecuencia cardíaca 106 lpm. La auscultación cardiopulmonar mostró tonos cardíacos rítmicos y sin soplos y un murmullo vesicular conservado. En el abdomen destacaba hepatomegalia de 4 traveses a expensas de lóbulo hepático derecho, sin semiología de ascitis. Las extremidades mostraban pulsos conservados y no se observaba edema ni signos de flebitis. No se palpaban adenopatías y la exploración neurológica no mostró alteraciones. El examen de laboratorio mostró en el hemograma una anemia normocítica (hemoglobina: 12,3 g/l; hematocrito: 37%; VCM: 96fL; plaquetas: 344.000). En el resto de bioquímica destacaba hiperbilirrubinemia a expensas de la bilirrubina conjugada (bilirrubina: 99 µmol/l; directa 88,9 µmol/l) junto con aumento de transaminasas y de los enzimas de colestasis (AST: 3,25 µkat/l; ALT: 2,46 µkat/l; GGT: 7,73 µkat/l; FA: 4,31 µkat/l). El perfil de coagulación fue normal. La glucosa era de 7,2 mmol/l, creatinina 133 µmol/l y albúmina de 27 g/l. La LDH fue de 7,07 µkat/l. Se realizó una radiografía de tórax que no mostró alteraciones. La ecografía abdominal reveló una marcada hepatomegalia con un aumento difuso de la ecogenicidad compatible con esteatosis, discreto aumento del calibre de la porta y leve esplenomegalia. La vesícula biliar mostraba litiasis, sin obstrucción de la vía biliar y sin ascitis. Se inició tratamiento con β-lactámicos (amoxicilina-clavulámico 1.000 mg/125 mg c/8 h v.o.) como tratamiento empírico inicial pero ante la falta de respuesta se cambió la pauta antibiótica a las 48 h por ceftriaxona 1 g/24 h i.v. y se añadió levofloxacino 500 mg/24 h iv para el tratamiento de una posible colangitis aguda, no observándose ninguna mejoría tras 3 días de tratamiento. Tampoco se podía descartar una posible hepatitis aguda alcohólica (sugerida por las alteraciones de la biología hepática), por lo que se añadió tratamiento con pentoxifilina, complejo polivitamínico B y sedantes. El paciente presentó una mala evolución con persistencia de la fiebre, empeoramiento de las pruebas hepáticas y aparición de ascitis con derrame pleural. La presencia de ascitis contraindicó la realización de una biopsia hepática percutánea. En ningún momento el paciente presentó encefalopatía hepática. El análisis del líquido ascítico mostró 700 células con 10 neutrófilos y 45 g/l de proteínas. El gradiente albúmina en suero – ascitis fue inferior a 11 g/l, no sugiriendo hipertensión portal como causa de la ascitis. La tomografía axial computerizada abdominal no mostró hallazgos destacables. Como parte del estudio del cuadro clínico y la fiebre persistente se solicitaron exámenes serológicos para *Rickettsia*, *Clamydia*, *Toxoplasma*, *Brucella*, *Leptospira*, *Parvovirus* y *Coxiella burnetti*, permitiendo el diagnóstico final. Durante el ingreso se obtuvieron hemocultivos seriados y un urinocultivo que fueron negativos. El cultivo bacteriano de líquido ascítico fue negativo. La tinción de Ziehl-Nielsen y el cultivo de Löwenstein fueron también negativos. El estudio serológico para el virus de la hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, VEB, CMV y VIH fue también negativo, así como los

Tabla 1 Evolución de los datos de laboratorio y la ascitis

	Día 1	7	14 ^a	18	22	30
Bilirrubina (N<21)	99	219	251	49	39	30
AST (N<0,62)	3,25	3,96	2,51	1,61	1,33	0,79
ALT(N<0,68)	2,46	1,58	1,50	0,91	0,82	0,73
γGT (0,17–1,1)	7,73	9,01	8,67	5,21	3,63	2,42
FA (0,02–2,15)	4,31	5,78	5,56	3,04	2,53	2,11
INR (0,7–1,2)	1,06	1,14	1,19	1,23	1,22	–
Albúmina (24–48)	27	21	21	–	–	–
Ascitis	no	+++	+++	+	+/-	+/-

^aEl tratamiento antibiótico con doxiciclina se inició el dia 14. Unidades: bilirrubina: µmol/L; AST, ALT, γGT, FA: µkat/l; albumina: g/l; INR: cociente internacional normalizado del tiempo de protrombina; ascitis: valoración realizada según estimación clínica.

autoanticuerpos ANA, AMA, antimúsculo liso. La fibrogastroscopia no evidenció varices esófago-gástricas. El diagnóstico final de fiebre Q aguda fue confirmado mediante inmunofluorescencia indirecta con un título positivo de 1/5,120. La prueba se repitió al cabo de tres semanas llegando los títulos a 1/40,960. Ante este diagnóstico se inició tratamiento con doxicilina a dosis de 100 mg/12 h por vía oral. Tras el inicio del tratamiento el estado clínico del paciente mejoró de forma rápida, remitiendo la fiebre al cuarto día de tratamiento y observándose una disminución progresiva de las transaminasas y la bilirrubina hasta su completa normalización. En la tabla 1 se detalla la evolución bioquímica y clínica en este caso. Se completó el estudio con un ecocardiograma que mostró válvulas cardíacas normales, descartando endocarditis.

Discusión

La fiebre Q es una zoonosis producida por la infección por *C. burnetti*^{1,2}. Este patógeno tiene su reservorio natural en los animales de granja infectados y es por lo tanto poco frecuente en zonas urbanas. En un paciente inmunocompetente la infección aguda se produce por la inhalación de las esporas que se encuentran en el ambiente provenientes de animales infectados produciendo un cuadro gripal con fiebre, neumonía o hepatitis. La fiebre Q forma parte del diagnóstico diferencial habitual de los pacientes con neumonía atípica. Sin embargo, cuando la fiebre Q se manifiesta clínicamente en forma de hepatitis, llegar al diagnóstico de hepatitis aguda causada por *C. burnetti* requiere un muy alto índice de sospecha.

En pacientes con hepatopatía alcohólica subyacente, ya sea en el caso de una hepatitis aguda alcohólica o de cirrosis hepática descompensada es particularmente difícil el diagnóstico de hepatitis por *C. burnetti* porque puede cursar también con fiebre, ictericia y elevación moderada de las transaminasas. En nuestro caso, la sospecha inicial de hepatitis aguda alcohólica se valoró en primer lugar por el consumo enólico habitual del paciente, la presencia

de estigmas de hepatopatía crónica acompañado de hepatomegalia, y por último la elevación de las transaminasas y GGT siendo el cociente aspartato-transaminasa/alanina-aminotransferasa (AST/ALT) superior a 1 característica en la hepatitis enólica como era el caso de nuestro paciente³. La posibilidad de una cirrosis hepática de etiología enólica descompensada por primera vez en forma de ascitis y fiebre fue desestimada durante la evolución clínica debido a la ausencia de plaquetopenia, hipergamma-globinemia y por las características del líquido ascítico que no apoyaba el diagnóstico de hipertensión portal ni de peritonitis bacteriana espontánea y cultivos habituales repetidamente negativos. Tampoco se observaron varices esofágicas en la endoscopia.

La fiebre Q se puede presentar en forma de hepatitis aislada. En el estudio epidemiológico de Romero Jiménez et al el 55% de los casos diagnosticados fue en forma de hepatitis aislada, siendo la forma de presentación hospitalaria más frecuente. La fiebre se manifestó en el 96% de los pacientes. No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes que desarrollaron hepatitis o no. Otras manifestaciones menos frecuentes fueron en forma de hepatitis infecciosa, fiebre prolongada o existencia de granulomas en la histología (1,8% cada una)⁴. En el estudio de Bolaños et al la manifestación clínica más frecuente fue el síndrome febril con elevación discreta de los enzimas hepáticos en un 87% (ya fuese citolisis o colestasis disociada). No es rara la presentación de prolongación del tiempo de coagulación estando presente en un 80% de los 32 casos en los que se determinó. Un caso evolucionó fatalmente antes de establecerse el diagnóstico⁵. En nuestro caso la persistencia de fiebre alta que no remitía con antibioterapia de amplio espectro, cultivos negativos, presencia de citolisis con colestasis y el antecedente del medio rural nos llevó a ampliar el estudio de forma sindrómica a la investigación de una fiebre de origen desconocido, dando finalmente el diagnóstico, por lo que debería considerarse la fiebre Q en el diagnóstico diferencial de los síndromes febriles adquiridos de la comunidad.

El paciente con alcoholismo crónico y hepatopatía asociada debe ser considerado como un paciente inmunodeprimido y, por tanto, con mayor susceptibilidad a las infecciones y la posibilidad de que estas tengan mayor gravedad. En este caso, el paciente presentado mostraba una desnutrición moderada que cursaba con hipoalbuminemia y desarrolló rápidamente ascitis y edemas no respondiendo a quinolonas, antibiótico que sin ser la primera elección puede ser eficaz en esta infección. En nuestro paciente otro factor que pudo empeorar el cuadro de ictericia fue la ingesta de paracetamol para contrarrestar la fiebre. Este fármaco, aún empleado a dosis dentro del rango terapéutico puede producir hepatotoxicidad grave en el paciente alcohólico⁶. En esta situación característicamente la LDH está elevada, lo que puede ayudar al diagnóstico diferencial. En el caso presentado la LDH no estaba elevada.

La presentación de fiebre Q en paciente con cirrosis hepática como enfermedad subyacente ha sido descrita con anterioridad. En algunas descripciones no se ha sospechado esta entidad y se ha obtenido el diagnóstico a partir de una biopsia hepática⁷. En algún caso se ha llegado al diagnóstico tras la observación de una mejoría clínica y de la biología hepática inesperada ante el inicio de un tratamiento

antibiótico con efecto sobre este microorganismo. También ha sido descrita la coexistencia de la fiebre Q con otras hepatopatías, así como presentaciones clínicas variables, cursando en ocasiones con cuadros predominantemente colestásicos⁸ y aún en raras ocasiones incluso en forma de hepatitis anictérica. Merece la pena comentar que la fiebre Q tiene una elevada prevalencia en las Islas Canarias habiéndose comunicado unos 170 casos siendo la forma febril aguda con alteración hepática la manifestación clínica más frecuente⁵. La fiebre Q es endémica y altamente prevalente en algunas zonas de Asia como el sur de Taiwán, donde es realmente una causa frecuente de ictericia y fiebre prolongada, coexistiendo además frecuentemente con hepatitis virales^{9,10}.

El diagnóstico precoz de la fiebre Q es básico, ya que los pacientes pueden progresar a insuficiencia hepática y se han descrito casos que evolucionan fatalmente. Por el contrario, obtener el diagnóstico permite iniciar el tratamiento antibiótico adecuado y un pronóstico y una evolución favorable en la mayoría de casos de fiebre Q aguda. La doxiciclina es el tratamiento de elección. Recientemente, Suárez et al han descrito un caso de hepatitis colestásica grave por fiebre Q que requirió corticoides para su buena evolución a pesar de recibir el tratamiento antibiótico específico traduciendo un componente autoinmunitario asociado⁸. El caso presentado es paradigmático en este sentido. La evolución inicial fue desfavorable, a pesar de la abstinencia alcohólica, el tratamiento de soporte y los antibióticos pautados, persistiendo la fiebre, aumentando la ictericia y desarrollando la ascitis. La pruebas de imagen tanto la ecografía como la TAC abdominal descartaron causas de origen obstructivo y mostraron la existencia de hepatoesplenomegalia y ascitis, pero no permitieron el diagnóstico. La obtención del diagnóstico mediante la serología permitió el cambio de estrategia y la evolución fue favorable, desapareciendo en 72 h la fiebre y resolviéndose paulatinamente la alteración del perfil hepático y la ascitis.

En conclusión, creemos que en todo paciente con fiebre persistente e ictericia, aún siendo portador de una hepatopatía de base, es aconsejable descartar también la fiebre Q. Se sugiere la posibilidad de añadir la serología de *Coxiella burnetti* en la evaluación de la hepatitis icterica que cursa con fiebre, sobretodo en aquellos casos con antecedentes epidemiológicos de interés o procedencia de medio rural. Esta causa de hepatitis y fiebre prolongada es con frecuencia relegada en el diagnóstico diferencial. Sin embargo, un diagnóstico temprano permite la resolución del cuadro en la mayoría de ocasiones.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Parker NR, Barralet JH, Bell AM. Q Fever. Lancet. 2007;367: 679-88.
- Muñoz-Sanz A, Vera A, Rodríguez-Vidigal FF. Q fever in Extremadura: an emerging infection. Enferm Infect Microbiol Clin. 2007;25:230-4.

3. Cohen J, Kaplan M. The SGOT/SGPT ratio—an indicator of alcoholic liver disease. *Did Dis Sci.* 1979;24:835–8.
4. 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 Infect Microbiol Clin.* 2003;21:193–5.
5. Bolaños M, Santana O-E, Pérez-Arellano JL, Ángel-Moreno A, Moreno G, Burgazzoli JL, et al. Fiebre Q en Gran Canaria. Aportación de 40 nuevos casos. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2003;21:20–3.
6. Andreu V, Gómez-Angelats E, Bruguera M, Rodés J. Severe hepatitis from therapeutic doses of paracetamol in an alcoholic patient. Review. *Gastroenterol Hepatol.* 1999;22:235–7. Spanish.
7. Glazer E, Ejaz A, Coley 2nd CJ, Bednarek K, Theise ND. Fibering granuloma in chronic hepatitis C virus-related vasculitis and/or immune complex disease? *Semin Liver Dis.* 2007;27:227–30.
8. Suárez S, Rivero J, Hennersbach M, Artiles F, Reyes R, Betancor P. Hepatitis colestásica grave por fiebre Q: presentación de un caso. *Gastroenterol Hepatol.* 2010;33:21–4.
9. Lai CH, Chin C, Ching HC, Huang CK, Chen WF, Yang YT, et al. Acute Q fever hepatitis in patients with and without underlying B or C virus infection. *Clin Infect Dis.* 2007;45:52–9.
10. Chang K, Lee NY, Chen YH, Lee HC, Lu PL, Chang CM, et al. Acute Q fever in southern Taiwan: atypical manifestations of hyperbilirubinemia and prolonged fever. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008;60:211–6.