

ASPECTE CLINICO-EVOLUTIVE ÎN INFECȚIA CU *COXIELLA BURNETII*

Dr. Maria Cristina Hoară¹, Conf. Dr. Simin-Aysel Florescu^{1,2},
Dr. Sebastian Alexandru Pișcu¹, Dr. Grațiela Țârdei¹,
Prof. Dr. Petre Iacob Calistru^{1,2}

¹Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș“, București, România

²Clinica de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș“,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București, România

REZUMAT

Introducere. *Coxiella burnetii* este agentul etiologic al febrei Q, o zoonoză care încă ridică semne de întrebare – „Query”. Anterior clasificată drept *Rickettsia*, *C. burnetii* este o bacterie obligatoriu intracelulară înalt infecțioasă, ale cărei principale rezervoare animale sunt bovinele, ovinele și caprinele. Transmisă în mod obișnuit prin inhalarea aerosolilor contaminați în timpul parturii animale, febra Q se poate manifesta ca boală febrilă autolimitată, pneumonie sau hepatită. Cu toate acestea, în anumite circumstanțe, există posibilitatea evoluției către o formă cronică, implicând predominant valvele cardiace preexistente lezate sau vasele de sânge. Diagnosticul este uzual stabilit serologic, iar Doxiciclina reprezintă cea mai frecventă alegere de antibioterapie.

Obiective. Scopul acestui studiu este de a analiza cadrul clinic și de laborator care a condus la diagnosticul de febră Q acută, respectiv cronică, regimurile de tratament aplicate și evoluția consecutivă în cadrul grupului de pacienți definit mai jos.

Materiale și metode. Lucrarea de față reprezintă un studiu observațional descriptiv bazat pe un lot de 24 de pacienți internați în clinica noastră în anul 2018 și diagnosticați cu febră Q acută sau cronică, probabilă sau confirmată. Au fost incluși bolnavi de ambele sexe, indiferent de vârstă, sub condiția respectării definiției de caz a CDC, integrând modificările serologice în contextul clinic compatibil cu tabloul bolii.

Rezultate și concluzii. Un cadru epidemiologic sugestiv a fost identificat în puține cazuri. Dintre cei 24 de bolnavi cu vârste cuprinse între 34 și 80 de ani, dintre care doar două au fost femei, 22 au experimentat febră Q acută, manifestată predominant ca o combinație de pneumonie și hepatită (9 cazuri, 41%). Doar două cazuri de infecție acută au fost confirmate serologic. Acuza frecventă au fost febra (în toate situațiile), frisoanele, cefaleea și greața. Numai 28% dintre pneumoniile confirmate imagistic au fost acompaniate de tuse seacă, în timp ce doar 21% dintre hepatite au asociat icter. Biologic, leucocitoza s-a corelat mai slab cu activitatea bolii acute, în timp ce toți pacienții au exprimat un răspuns inflamator (prin proteina C reactivă) moderat-crescut. Având în vedere latența sosirii rezultatelor dozării anticorpilor specifici, decizia de inițiere a tratamentului a fost bazată pe considerente clinice, antibioterapia constând în Doxiciclina, singură sau în combinații menite să acopere un spectru mai larg, dat fiind caracterul obișnuit nespecific al simptomelor și suspiciunea clinică inițial mică pentru febră Q. Evoluția a fost favorabilă în toate cazurile. Privitor la cei doi pacienți cu febră Q cronică, manifestată ca endocardită cu hemoculturi negative, dintre care doar una confirmată potrivit definiției CDC, ambii prezentau valvulopatii constituite premergător, în absența unui istoric de infecție acută cu *C. burnetii*. În primul caz, sub antibioterapie empirică pentru EI (Ceftriaxonă și Vancomicină), a survenit insuficiența cardiacă acută și s-a impus protezarea valvulară chirurgicală, urmând ca titrul înalt de IgG fază I ce aducea confirmarea diagnostică să fie ulterior obiectivat. Celui de-al doilea bolnav i-a fost administrată și Doxiciclina în combinație terapeutică, evoluând favorabil pe parcursul internării.

Cuvinte cheie: *Coxiella burnetii*, febră Q, Doxiciclina

INTRODUCERE

Coxiella burnetii reprezintă agentul etiologic al febrei Q, boală a cărei denumire amintește de semnul de întrebare („Query“) ridicat de Derrick în anul 1935, în urma observării unui sindrom febril

izbucnit în focar în rândul unor muncitori la un abator din Brisbane, fără o cauză explicabilă la acel moment. Ulterior, două echipe de cercetători au identificat agentul cauzal aproape simultan, inițial clasificat drept o *Rickettsia*: **Burnet** și **Freeman**, în

Autor de corespondență:

Dr. Maria Cristina Hoară, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș“, București, România
E-mail: cristina_hoara@yahoo.com

Australia, respectiv Davis și Cox, în SUA. Actual, patogenul intracelular a fost reclasificat ca gama-proteobacterie, fiind înrudit mai mult cu *Legionella spp.* Morfologic, *C. burnetii* are caracterelor unui cocobacil pleomorf, formator de spori foarte rezistenți în mediu, cu un perete celular cu structură Gram-negativă. Particulară este variația de fază antigenică pe care o parcurge, prin intermediul schimbării compoziției lipopolizaharidului de suprafață, fapt cu implicație în încadrarea răspunsului serologic în forma acută, respectiv cronică de boală (3,4,5).

Distribuția geografică a *C. burnetii* cuprinde aproape întreg globul, excepție făcând Arctica, Antarctica și Noua Zeelandă. Având în vedere atât modalitatea principală de transmitere a infecției, și anume prin inhalarea de aerosoli contaminați cu precădere în timpul parturirii animale (patogenul concentrându-se intens la nivelul placentei), cât și doza infectantă mică necesară contractării bolii, se poate discuta despre un potențial agent de bioterrorism. Principalele rezervoare animale sunt reprezentate de ovine, caprine și bovine, fapt ce denotă caracterul ocupațional al febrei Q, fiind vorba despre medici veterinari, fermieri și lucrători la abator, ce intră în contact direct cu animalele infectate, adesea asimptomatice. Nu trebuie uitată însă și alte specii animale, respectiv peștii, păsările, porcinele, câinii, pisicile, dar și viețuitoarele sălbatice, toate acestea fiind la rândul lor infectate prin mușcătura sau contaminarea cu dejectele unor căpușe sau alte artropode, la nivelul cărora bacteria persistă (3,4,5).

În ciuda celor prezentate mai sus, adesea nu se poate stabili o conexiune epidemiologică între un caz suspectat a fi febră Q și sursa infectantă, întrucât boala se poate transmite și indirect, prin paie sau praf contaminate, multiple epidemii fiind documentate la locuitorii aflați la câțiva kilometri de o fermă sau de-a lungul unui drum frecventat de transporturi de animale. În plus, acestea din urmă elimină microorganismul și prin urină, fecale și lapte, ceea ce explică o a doua posibilitate de contractare a infecției, și anume ingestia de produse lactate nepasteurizate. Alte modalități de transmite mai rar citate presupun pătrunderea cutanată a bacteriei prin strivirea unei căpușe infectate, transfuziile de sânge, contactul sexual, pasajul maternofetal, contactul intrafamiliar și participarea la autopsia/asistența la naștere a unor persoane infectate (4,5).

Prima fază a bolii, febra Q acută, apare consecutiv unei perioade de incubație ce variază de la 1 la 39 de zile – în funcție de doza infectantă, cu o medie de 20 de zile. Raportat la gazdă, tulpina bacteriană și doza infectantă, infecția poate fi atât asimptomatică, cu precădere în rândul copiilor și al femeilor, mai ales al celor gravide, hormonii steroizi fiind incriminați în acest determinism, cât și clinic manifestă, cea mai comună formă dezvoltată fiind boala febrilă autolimitată (sindrom pseudogripal), cu o durată de 1-3 săptămâni, particularitățile sale constând în debutul brusc cu febră înaltă, frisoane, fatigabilitate, mialgii, greață, vărsături, diaree și o cefalee retroorbitală adesea severă ce poate fi însoțită de fotofobie. Acest din urmă fapt conduce uneori la realizarea puncției lombare, literatura citând prezența în rare situații a *C. burnetii* în LCR (4,11).

O altă formă clinică de boală o reprezintă pneumonia, exprimată prin tabloul antemenționat, la care se adaugă, rareori, tusea seacă și durerea cu caracter pleuritic, întrunind criteriile pneumoniei atipice. Radiologic, aspectele imagistice pot varia de la o opacitate adesea cu baza la pleură, greu de diferențiat de un focar de condensare cu altă etiologie bacteriană, opacități multifocale bilaterale – asociate în literatură cu expunerea la produsele biologice rezultate în urma parturirii pisicilor domestice, respectiv desen reticulo-nodular interstițial accentuat. O a treia formă clinică de boală acută poate fi hepatita, uzual anicterică, acompaniată biologic de o hepatocitoliză adesea minimă-moderată (creștere a nivelului transaminazelor de 2-3 ori peste valoarea superioară a normalului), dar care poate ajunge la valorile întâlnite în hepatitele virale acute; hepatosplenomegalia este inconstantă, iar marca histopatologică este reprezentată de granuloamele „doughnut like”. Printre alte expresii clinice ale infecției acute se numără endocardita acută, pericardita, meningita aseptică etc. Alte caracteristici paraclinice ale acestei faze sunt identificarea unui număr frecvent normal de leucocite (doar un sfert până la o treime dintre cazuri dezvoltată leucocitoză), sindromul inflamator cuantificat prin proteina C reactivă ce se corelează cu activitatea bolii și variația numărului de trombocite – aproximativ un sfert dintre bolnavi au trombocitopenie, în timp ce în convalescență poate să apară trombocitoza (4,5,11).

În lipsa antibioterapiei corespunzătoare, anumiți categorii de persoane se află la risc de cronicizare a febrei Q, indiferent de forma manifestă sau lipsită de simptome a fazei acute. Astfel, imunodeprimății, gravidele, cei diagnosticați cu valvulopatii sau aneurisme vasculare, purtătorii de proteze valvulare, vasculare sau articulare pot dezvolta febră Q cronică, manifestată cel mai frecvent prin endocardită, infecție vasculară sau articulară, în zonele anterior afectate sau protezate. În aceste situații, particulară este absența uzuală a febrei. Referitor la EI, vegetațiile dezvoltate reflectă multiplicarea intracelulară a microorganismului, având dimensiuni mici și aspect nodular, fiind greu vizualizabile la ecocardiografia transtoracică, iar hemoculturile sunt negative. În până la o treime dintre cazuri, poate surveni embolia arterială. În plus, hepatosplenomegalia însoțește frecvent tabloul clinic, iar uneori poate apărea un rash purpuric. Biologic, faza cronică înregistrează un sindrom inflamator, hipergamaglobulinemie și anemie intrainfecțioasă (4,5).

Uzual, diagnosticul celor două forme de boală se stabilește prin corelarea suspiciunii clinice cu răspunsul serologic specific, cuantificat prin imunofluorescență. Există două grupe de anticorpi – de fază I, asociați infecției cronice, respectiv de fază II, corespunzând infecției acute. Ambele grupe conțin anticorpi de tip IgM, respectiv IgG. Cu toate acestea, se pot practica și teste moleculare – PCR, izolarea *C. burnetii* din culturi celulare sau imagistică performantă – CT, IRM, 18F-FDG-PET/CT (4,5). Clasic, se consideră că seroconversia în febra Q acută apare la 7-15 zile de la debutul simptomatologiei, 90% dintre pacienți dezvoltând anticorpi până în săptămâna a treia, crescând până la un *peak* seric în săptămânile 4-8, scăzând ulterior gradual pe parcursul unui an (11). Cu toate acestea, un studiu serologic recent subliniază variabilitatea interindividuală marcată a răspunsului imun. IgG fază II ar fi de obicei primul anticorp sintetizat, însă oricare dintre cei patru pot fi detectați încă de la începutul bolii sau dimpotrivă, începând chiar cu peste 150 de zile de la debut (6). Drept urmare, indicația actuală de inițiere a antibioterapiei este dată de suspiciunea clinică, având în vedere că serologia poate fi negativă în primele zile ale bolii. În plus, se pare că administrarea promptă a medicației antibiotice nu împiedică seroconversia și nu afectează crește-

rea titrului de anticorpi, fapt ce permite diagnosticul retroactiv (7).

De altfel, febra Q face subiectul unor opinii științifice contradictorii în ceea ce privește criteriile serologice de diagnostic, raportat la titrurile de imunoglobuline de la care se poate afirma acesta. Această lucrare a fost ghidată de cea mai recentă propunere a CDC pentru definiția de caz (2009) a infecției cu *C. burnetii* (8). Drept urmare, în ceea ce privește faza acută a bolii, criteriile de laborator pot fie să confirme diagnosticul, fie doar să îl susțină. În prima situație, creșterea de 4 ori a titrului IgG fază II prin IFA pe probe de ser recoltate la 3-6 săptămâni distanță, în convalescență (ideal, prima probă este recoltată în prima săptămână de la debut și probele sunt analizate simultan ulterior folosind același kit de lucru), identificarea materialului genetic bacterian prin PCR, izolarea patogenului din culturi celulare sau utilizarea tehnicilor imunohistochemice de detecție confirmă un caz de febră Q acută, în contextul existenței unui tablou clinic sugestiv sau al unei conexiuni epidemiologice între persoana în cauză și un alt caz confirmat în laborator. Pe de altă parte, o singură determinare de IgG fază II în titru de cel puțin 1:128 prin IFA susține diagnosticul, definind cazul probabil de febră Q acută, în prezența simptomatologiei descrise. Această situație este cel mai frecvent întâlnită, parțial din cauza lipsei prezentării la medic a bolnavilor din primele zile de la debut, dar și din cauza suspiciunii clinice inițiale mici, care duc la ratarea momentului ideal de recoltare a primei probe de ser, în vederea testării de seruri pereche. De asemenea, alte metode de detecție a anticorpilor ce susțin diagnosticul de infecție acută sunt ELISA și aglutinarea latex. O mențiune importantă este reprezentată de recomandarea CDC de a nu utiliza anticorpii de tip IgM fază II în demersul diagnostic al fazei acute, având în vedere persistența lor îndelungată și riscul mai înalt de *cross*-reactivitate cu imunoglobuline specifice altor microorganisme, precum *Legionella spp.* și *Bartonella spp.* (7,8).

Diagnosticul etapei cronice de boală este supus și mai mult dezbaterii. Conform definiției de caz a CDC din 2009, febra Q cronică se confirmă în fața unei endocardite cu hemoculturi negative, suspiciunii unei infecții de aneurism sau proteză vasculară, respectiv a unei osteoartrite sau osteomielite, atunci când titrul de IgG fază I este de cel puțin

1:800 prin IFA (de altfel, și criteriu major conform setului de criterii modificate Duke) sau agentul patogen este identificat prin PCR, IHC sau culturi celulare. Clasic, se consideră că, deși titrul IgG fază II rămâne crescut și în această etapă, anticorpii de primă fază exced. Un studiu recent consideră această condiție drept o suprasimplificare, având în vedere variabilitatea înaltă a răspunsului serologic între indivizi (2). Un caz probabil de infecție cronică presupune un titru de cel puțin 1:128 al IgG fază I, dar mai mic decât 1:800, CDC fiind singurul set de criterii ce atribuie titruri sub 1:800 unui caz potențial. Propuneri alternative aparțin unor consensuri de experți – Raoult et al. (2012), respectiv “Dutch consensus”, a căror dezvoltare nu face obiectul lucrării de față (4,8).

Referitor la tratamentul infecției cu *C. burnetii*, în prima etapă eficientă este Doxiciclina per os în doză de 100 mg x 2/zi, timp de două săptămâni, având ca alternative macrolidele, fluoroquinolonele și cotrimoxazolul. Important de reținut este faptul că în cazul pacienților purtători de leziuni sau proteze valvulare, se impune profilaxia afectării cronice cu dubla terapie Doxiciclină (în aceeași doză) și Hidroxiclorochină 200 mg x 3/zi, timp de 1 an. De altfel, unii autori sugerează efectuarea unei ecocardiografii transesofagiene în toate cazurile de febră Q acută depistate, în vederea descoperirii unor valvulopatii predispozante pentru EI și aplicării tratamentului profilactic. Efectul Hidroxiclorochinei nu este unul antibacterian, ci de alcalinizare a mediului acid al fagolizozomului în care se multiplică *C. burnetii*, potențând astfel acțiunea antibioticului. În faza cronică, pacienților li se aplică biterapia mai sus menționată, însă continuată timp de minim un an și jumătate în EI pe valve native, infecția vasculară sau osteo-articulară și până la 2 ani în EI survenită pe proteză valvulară (4,5,11).

OBIECTIVELE LUCRĂRII

Lucrarea de față își propune analiza comparativă atât interindividuală, cât și raportată la datele din literatură a contextelor epidemiologice, clinice și de laborator care au condus la formularea diagnosticului de febră Q acută sau cronică, regimurilor de tratament aplicate, respectiv evoluției ulterioare într-un lot de pacienți internați în cadrul Spitalului Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș” din București în anul 2018.

MATERIALE ȘI METODE

Tipul studiului realizat este unul observațional descriptiv. Lotul de studiu cuprinde 24 de pacienți de ambele sexe, cu vârste cuprinse între 34 și 80 de ani, internați în perioada ianuarie-decembrie 2018 în secțiile de boli infecțioase ale spitalului nostru. Selecția cazurilor a fost bazată pe un set de criterii, după cum urmează:

a. Criterii de includere:

- internare în formă continuă în cursul anului 2018;
- diagnostic de febră Q stabilit în cursul anului 2018;
- diagnostic stabilit conform definiției de caz confirmat sau probabil de febră Q acută, respectiv cronică (CDC 2009).

b. Criterii de excludere:

- internare de zi, având diagnostic stabilit anterior anului 2018 (pacienți veniți la reevaluare);
- diagnostic ce nu respectă definiția de caz a CDC – cazuri cu serologii compatibile, dar clinică sugestivă pentru un alt diagnostic mai probabil – posibile *cross*-reactivități sau cazuri sugestive clinic pentru febră Q, dar serologii insuficiente pentru a susține diagnosticul.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Față de alte țări europene, conform unui raport ECDC elaborat recent, pentru anul 2016, România se situa în grupa secundă ca număr mediu al cazurilor confirmate (50), fiind devansată de state precum Franța, Spania și Germania (9). În anul 2017, ECDC centraliza 48 de cazuri provenind din țara noastră, în creștere față de anii precedenți (10). Lotul de 24 de pacienți din studiul de față concordă astfel cu datele prezentate, având în vedere că nu intră în discuție cazurile identificate în alte clinici de profil din țară în anul 2018.

Revenind la lucrarea de față, privind **contextul epidemiologic**, din Figura 1 se observă că majoritatea subiecților au fost bărbați (22 de cazuri, respectiv 91,6%), ceea ce nu se corelează neapărat cu un tropism al *C. burnetii* pentru sexul masculin, ci mai degrabă cu prevalența crescută a infecției asimptomatice în rândul femeilor, precum am

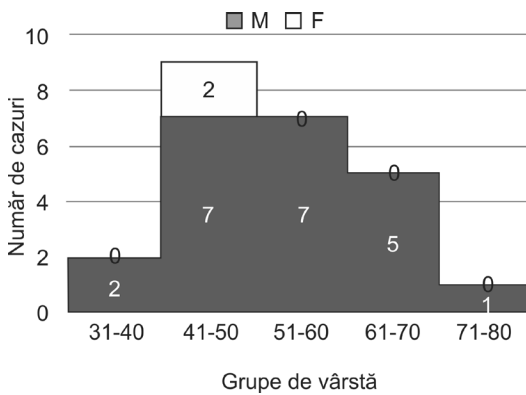


FIGURA 1. Distribuția în funcție de vârstă și sex a cazurilor din lotul studiat

expus în prima parte a lucrării. Segmentul de vârstă cel mai afectat a fost între 41 și 50 de ani (9 cazuri), urmat îndeaproape de intervalul 51-60 ani (7 cazuri), nefiind înregistrate cazuri în rândul copiilor (Figura 1), care sunt frecvent asimptomatici, fapt de asemenea reiterat mai sus. În funcție de mediul de proveniență al pacienților, 58% dintre aceștia au fost din mediul urban, constatare ușor surprinzătoare, având în vedere lipsa contactului uzual cu animalele ce constituie rezervorul principal al patogenului, însă, pe de altă parte, nu trebuie uitată posesia animalelor de companie ce pot transmite boala, posibilitatea de contractare pe cale orală prin consumul de produse lactate de la producători locali și caracterul ubicuitar al *C. burnetii*, ce poate fi purtată la distanțe mari de curenții de aer.

La numai 7 pacienți a fost documentată sursa posibilă de infectare: posesia de caprine, ovine, bovine într-un singur caz, posesia de animale de companie într-un altul, prezența altor animale de curte în gospodărie (4 situații) și, nu în ultimul rând, un caz de consum de brânzeturi comercializate de către un cioban într-o regiune rurală, cu aproximativ 2 săptămâni anterior debutului simptomatologiei. În schimb, nu a fost documentat niciun caz de expunere profesională.

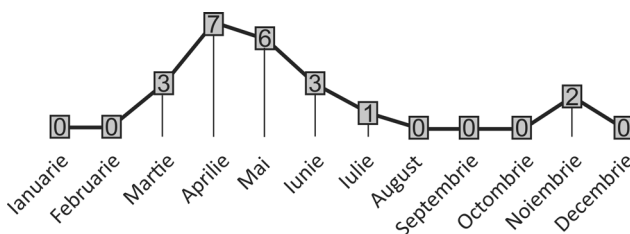


FIGURA 2. Distribuția sezonieră a celor 22 de cazuri de febră Q acută

Urmărind distribuția sezonieră a cazurilor de febră Q acută, s-a remarcat o predominanță netă a acestora (20 de indivizi) în timpul primăverii și la începutul verii – lunile martie-iunie (Figura 2), constatare în concordanță cu date grafice ale ECDC pentru perioada 2013-2017, care relevă un *pattern* anual cu vârfuri ale numărului de cazuri în lunile aprilie-mai (10).

Referitor la cauzele de imunosupresie identificate la lotul studiat (la 11 pacienți), acestea au constat majoritar în alcoolism și diabet zaharat. Aspectul imunodepresiei contează, precum în majoritatea bolilor infecțioase, și în febra Q, atât prin prisma riscului crescut de achiziție a infecției și a caracterului mai frecvent simptomatic al acesteia, cât mai ales din cauza predispoziției la cronicizare.

Trecând la **contextul clinic**, lotul a fost împărțit în două grupe în funcție de faza bolii, fiind vorba despre 22 de indivizi cu febră Q acută, respectiv de doar doi cu formă cronică, ambii dezvoltând endocardită infecțioasă cu hemoculturi negative. În prima categorie de pacienți, în numai două situații boala a fost confirmată serologic, restul reprezentând cazuri probabile. Această constatare nu este deloc surprinzătoare, având în vedere datele prezentate anterior în cadrul discuției definiției de caz a CDC, dar se poate datora în parte unei limite a studiului, precum dozarea anticorpilor de tip IgG fază II din serul pereche în ambulator, ulterior externării, datele nefiind disponibile prin prisma caracterului retrospectiv al acestui studiu. Raportat la cazurile de EI, doar unul dintre ele a fost confirmat în laborator.

Privitor la formele clinice de infecție acută identificate, precum se arată mai jos (Figura 3), a predominat concomitența pneumonie-hepatită (9 cazuri, reprezentând 41%), urmată de pneumonie, respectiv hepatită (considerată de la un nivel al creșterii TGP de cel puțin 2 ori peste valoarea superioară a normalului) ca unică determinare clinică, fiecare reprezentând un procent de 18% dintre cazuri; alte 18 procente au corespuns bolii febrile autolimitate. Nu în ultimul rând, în cazul unui bărbat a fost regăsită și o formă clinică mai rar întâlnită – pericardita acută.

Manifestările clinice documentate în cadrul afecțiunii acute au fost majoritar de ordin general (febră, frisoane, mialgii, greață), 7 pacienți experimentând cefalee, dar lipsită de caracterul retroorbi-

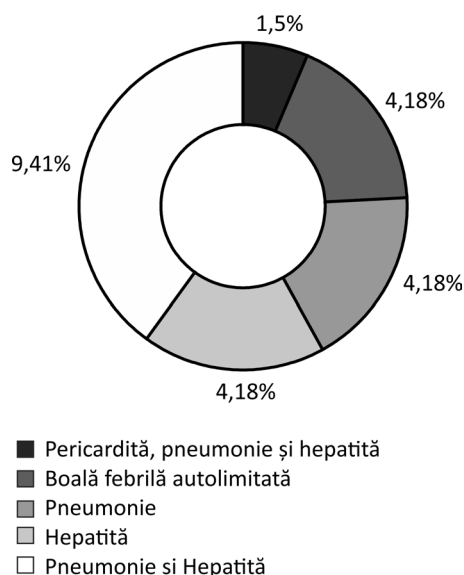


FIGURA 3. Forme clinice de febră Q acută identificate la lotul studiat

tar adesea descris și neînsoțită de fotofobie. În plus, dintre cei 14 subiecți care au dezvoltat pneumonie interstițială (accentuarea desenului interstițial pulmonar fiind singura modificare radiologică întâlnită), doar 4 au manifestat tuse seacă (28%), iar în rândul celor 14 cazuri de hepatită, doar 3 au fost acompaniate de subicter scleral (21%), rezultate ce confirmă datele din literatură. De asemenea, 78% dintre hepatite au determinat hepatosplenomegalie decelată clinic sau ecografic.

Din punct de vedere **paraclinic**, în mai puțin de jumătate dintre cazurile de febră Q acută a fost remarcată leucocitoza (45%), fapt ce denotă corelația ei mai slabă cu această infecție bacteriană. 86%

dintre pacienți au dezvoltat cel puțin un grad minim de hepatocitoliză (considerată începând cu orice creștere peste valoarea superioară a normalului a TGP), iar la 31% dintre aceștia s-a identificat trombocitopenie, date similare celor citate în prima parte a expunerii (Figura 4). În ciuda numărului de leucocite frecvent normal, clinicianul este însă ghidat către o sursă bacteriană de infecție prin intermediul valorii proteinei C reactive, ridicată în toate cazurile de febră Q acută incluse în lot, de la valori moderate de sub 5 mg/dl până la o maximă de 40 mg/dl, după cum se poate observa mai jos, în Figura 5. Pe de altă parte, un alt marker inflamator util – procalcitonina, a atins un nivel semnificativ crescut (>2 ng/ml) în 7 dintre cele 10 situații în care a fost dozată, fără ca un alt focar infecțios bacterian să fie obiectivat, rezultat contrar informațiilor oferite de studiile publicate până în prezent. Mai mult decât atât, în cazul bărbatului infectat pe cale orală prin consum de brânzeturi nepasteurizate, ce a manifestat pneumonie și hepatită, procalcitonina a ascensionat până la o valoare de aproape 22 ng/ml, având semnificație de sepsis. Evoluția clinică a fost însă favorabilă.

În continuare, vom explicita modul în care dinamica anticorpilor specifici a dus la formularea diagnosticului în cele două cazuri de febră Q acută confirmată, urmărind Figurile 6 și 7 de mai jos. Astfel, în ambele situații, s-a putut observa creșterea de mai mult de 4 ori a titrurilor de IgG fază II între perechile de seruri. În al doilea caz, deși proba inițială fusese recoltată relativ tardiv (la 20 de zile de

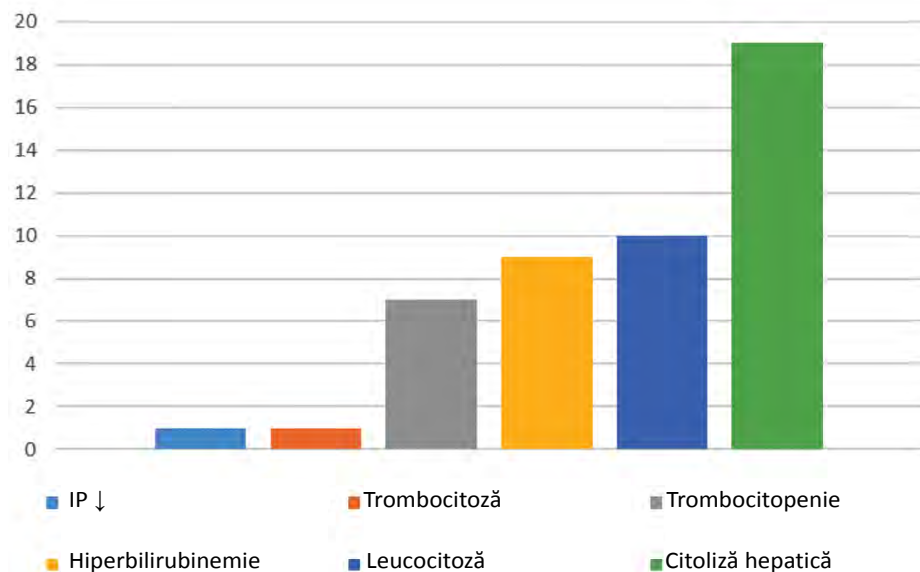


FIGURA 4. Modificări de laborator în cadrul grupului de pacienți cu febră Q acută

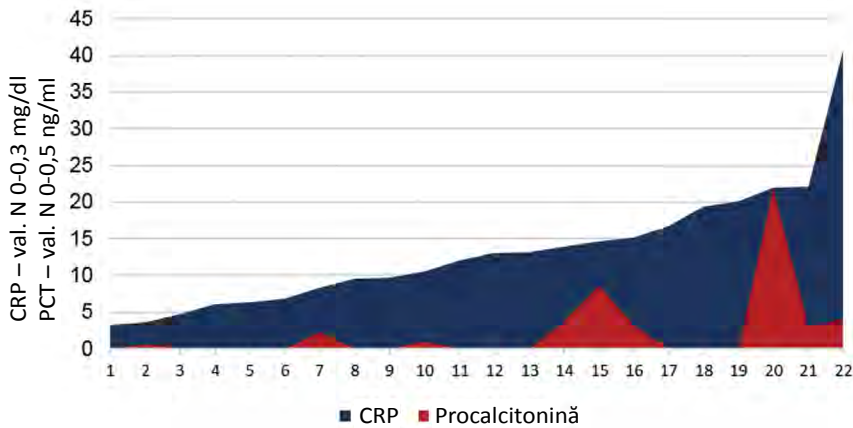
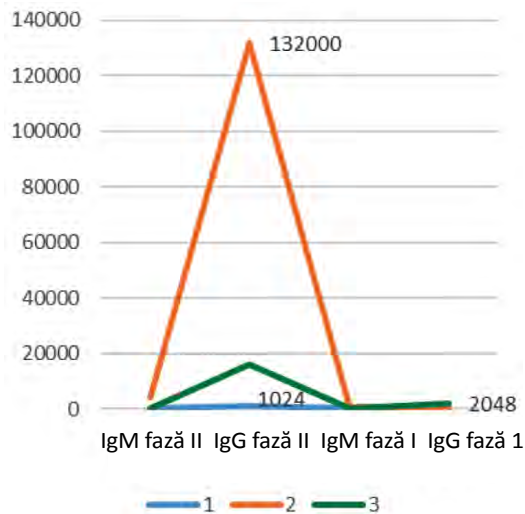
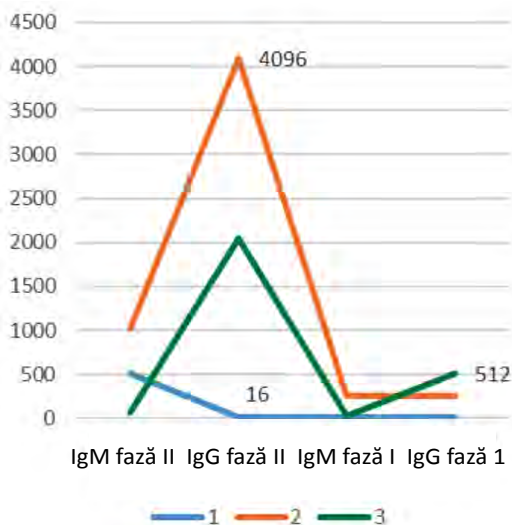


FIGURA 5. Modificări inflamatorii în cadrul grupului de pacienți cu febră Q acută

la primele simptome), al cărui titru de anticorpi era semnificativ crescut la acel moment (IgG fază II = 1:1.024), confirmarea serologică a fost totuși obținută prin atingerea ulterioară a unei valori impresionante – 1:132.000, fapt ce îndeplinește cerințele definiției de caz. Tot aici, particulară este elevarea importantă a titrului IgG fază I la a treia determinare serologică, constatare ce justifică urmărirea atentă a bolnavului, mai ales prin prisma preexistenței unei valvulopatii aortice, acesta având risc ridicat de cronicizare a infecției. Determinări serologice în dinamică au fost lucrate și în alte 3 cazuri, însă întârzierea primei recoltări (la 10, 15, respectiv 18 zile de la primele simptome) a dus la depășirea momentului titrului de vârf, fapt ce a ratat obiectivarea creșterii lui în timp. Prin comparație cu al doilea caz confirmat expus mai sus, se poate trage concluzia variației interindividuale mari a duratei

dintre debutul simptomatologiei și seroconversie, respectiv atingerea *peak*-ului seric al IgG fază II. Alte 17 cazuri probabile de infecție acută au fost depistate ca urmare a unei singure determinări de anticorpi, dezvoltând titruri de la valoarea minimă acceptată ca diagnostică (1:128) până la un nivel maxim de 1:16.000.

O observație interesantă a fost aceea că în 4 cazuri de febră Q acută au fost identificați anticorpi tip IgM specifici virusului Epstein-Barr, respectiv bacteriilor intracelulare *Chlamydia* și *Mycoplasma*, serologii recoltate ca urmare ca gradului înalt de suspiciune în contextul unui tablou clinic relativ nespecific. Deși acest lucru ar putea releva, teoretic, infecții concomitente, mai probabilă este varianta *cross*-reactivității, citată în literatură (1). Drept urmare, clinicianul trebuie cunoască acest fapt și să judece cazul în consecință. Deși impactul asupra



FIGURILE 6 și 7. Dinamica anticorpilor specifici în cazurile confirmate serologic de febră Q acută

terapiei inițiale nu este semnificativ în cazul unei piste diagnostice greșite, febra Q poate croniciza în rândul anumitor categorii de risc, având un impact patogenetic potențial crescut în timp în lipsa recunoașterii bolii, a unui *follow-up* atent și a profilaxiei medicamentoase.

Luând în discuție **contextul terapeutic**, toți pacienții cu formă acută au beneficiat de recomandarea standard, și anume Doxiciclină în doză de 100 mg x 2/zi, per os, însă în numai 4 cazuri (18%) aceasta a fost singulară, fiind mai adesea introdusă în combinații terapeutice. Decizia administrării altor clase antibiotice poate fi explicată prin gradul mic de suspiciune pentru infecția cu *C. burnetii* la momentul internării și considerarea unor alte etiologii ca fiind mai probabile, Doxiciclină fiind de multe ori adăugată ulterior, sub aspectul parcursului nefavorabil. În plus, serologiile se pozitivează tardiv, susținând retroactiv diagnosticul, frecvent ulterior externării bolnavului. Cu toate acestea, clinica plasată în context epidemiologic ce sugerează boala în cauză dictează inițierea tratamentului cu Doxiciclină. Durata folosirii acesteia a variat larg între 7 și 39 de zile, dar reamintim că în mod ideal, administrarea în faza acută a febrei Q este de două săptămâni. Evoluția clinică a fost unanim favorabilă.

Ajungând la cele două cazuri de **febră Q cronică**, manifestate prin EI cu hemoculturi negative, unul confirmat printr-un titru de IgG fază I > 1:16.000, cel de-al doilea având un rezultat serologic ce a susținut doar diagnosticul (1:512), reiterăm riscul de cronicizare adus de preexistența unor valvulopatii cardiace și posibilitatea de apariție a acestei forme în absența documentării febrei Q acute, ce poate evolua asimptomatic. În speță, ambii pacienți, de sex masculin, prezentau valvulopatii aortice și nu aveau un istoric de boală acută. Drept urmare, nu le-a fost recomandată profilaxia cu Doxiciclină și Hidroxiclorochină. Important de menționat este că bărbatul diagnosticat cu EI probabilă experimentase cu două luni anterior pneumonie bazală stângă și hepatocitoliză neînsoțite de leucocitoză (documentate), posibil episodul acut de boală, dar neinterpretat și tratat ca atare.

Obiectivarea imagistică a vegetațiilor pe valva aortică nativă a fost făcută atât prin ecocardiografie transtoracică, dar și prin cea transesofagiană, ambele leziuni asociind abcese perianulare. Primul

bărbat, afebril (cum adesea se citează în febra Q cronică), a experimentat insuficiență cardiacă acută, complicație a EI, având așadar indicație de protezare valvulară. În urma transferului în secția de chirurgie cardiacă, a fost pierdut din evidență, rezultatele serologice survenind ulterior și confirmând retroactiv diagnosticul. Drept urmare, pe parcursul scurtei internări în clinica noastră, a primit exclusiv biterapia empirică pentru EI (Ceftriaxonă și Vancomicină, 7 zile). Celui de-al doilea pacient, după o scurtă cură empirică de 4 zile, i-a fost instaurat tratamentul cu Doxiciclină timp de 11 zile, cu recomandare la externare de continuare a acesteia în monoterapie până la ridicarea rezultatului serologic. Cu toate acestea, și acesta a fost pierdut din evidență, iar cuantificarea rezultatelor pe termen lung devine imposibilă.

CONCLUZII

1. Febra Q este o boală din ce în ce mai frecvent raportată atât în Europa, cât și în țara noastră, cu un impact potențial nefavorabil în eventualitatea cronicizării;
2. Febra Q reprezintă mai frecvent apanajul bărbaților de vârstă adultă, o anamneză atentă fiind necesară identificării unui eventual context epidemiologic;
3. Forma acută a bolii are caracter sezonier, fiind întâlnită cu precădere în lunile martie-iulie;
4. În clinica noastră, cele mai întâlnite forme clinice de boală acută au fost pneumonia interstițială și hepatita, singure sau concomitent, cu predominanța simptomelor generale în detrimentul celor locale; drept urmare, diagnosticul clinic de febră Q acută este adesea dificil, prin prisma manifestărilor majoritar nespecifice;
5. Modificările paraclinice acute implică uzual un număr normal de leucocite, sindrom de hepatocitoliză minim-moderat, sindrom inflamator moderat-sever și, ocazional, trombocitopenie, particularități ce pot orienta suplimentar clinicianul;
6. Atât în forma acută, cât și în cea cronică, diagnosticul este predominant de ordin serologic, dar trebuie analizat cu prudență, în contextul posibilelor *cross*-reactivități;
7. Tratamentul antibiotic de elecție este reprezentat de Doxiciclină pe termen scurt în boala acută,

- respectiv biterapia Doxiciclină – Hidroxiclorochină, pe termen lung, în cazul febrei Q cronice;
8. Profilaxia prin biterapie timp de un an este importantă în cazul pacienților cu leziuni cardiace valvulare ce experimentează febră Q acută;
 9. Evoluția clinică în forma acută este uzual favo-

rabilă, dar grevată frecvent de morbiditate cardiovasculară în cazul persoanelor cu factori de risc pentru dezvoltarea formei cronice.

BIBLIOGRAFIE

1. Chung-Hsu L et al. High seroprevalence of *Mycoplasma pneumoniae* IgM in acute Q fever by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. *PLoS*, 8(10): e77640, 2013;
2. Miller H et al. Trends in Q fever serologic testing by immunofluorescence from four large reference laboratories in the United States, 2012–2016. *Scientific Reports*, 8(1): 16670, 2018;
3. Million M, Raoult D. Q fever. In: Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Disease, 9th edition. Editors: Magill AJ, Solomon T, Hill DR, Ryan ET. Ed. Saunders, Elsevier, 2012. p. 558;
4. Raoult D, Marrie TJ. *Coxiella burnetii* (Q fever). In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 8th edition. Editors: Bennett JE, Dolin R, Blaser M. Ed. Saunders, Elsevier, Philadelphia, 2015; pp. 2208-2216;
5. Walker DH, Dumler S, Marrie TJ. Rickettsial diseases. In: Harrison's Infectious Diseases, 3rd edition. Editors: Kasper D, Fauci A. Ed. McGraw Hill, USA, 2017; pp. 696-698;
6. Wielders CCH et al. Kinetics of antibody response to *Coxiella burnetii* infection (Q fever): Estimation of the seroresponse onset from antibody levels. *Epidemics*, 13: 37-43, 2015;
7. www.cdc.gov – Morbidity and Mortality Weekly Report - Diagnosis and Management of Q Fever — United States, 2013: Recommendations from CDC and the Q Fever Working Group;
8. www.cdc.gov – Q fever – Case definition;
9. www.ecdc.europa.eu – Surveillance Report – Annual Epidemiological Report for 2016, Q fever – Stockholm, January 2019;
10. www.efsa.europa.eu - The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2017 – November 2018;
11. www.uptodate.ro – Didier R., Clinical manifestations and diagnosis of Q fever.