SESIÓN CLÍNICA 01/02/2023

MIR MI R2. Lara Victoria Calvo Rubio.

Médico especialista MI. Alberto Muela Molinero.

Sacyl

Junta de Castilla y León

Complejo Asistencial Universitario de León

ENFERMEDAD ACTUAL

Varón, 41 años.

Fiebre de hasta 38,5ºC, cefalea holocraneal de una semana de evolución.

No viajes recientes, contacto con animales, ni picaduras.

ANTECEDENTES PERSONALES

- NAMC.
- FRCV: Exfumador 5 paquetes/año.
- Consumo de alcohol esporádico y social.
- Rinoconjuntivitis extrínseca.
- Pseudotrombopenia valorada por Hematología en Octubre 2021.
- Infección por SARS-CoV2 un años antes.
- IQx: Apendicectomía.
- En tratamiento con: Bilastina y fluticasona nasal.

EXPLORACIÓN FÍSICA

- Ctes: Tª 38.1ºC, TA 121/73, FC 83lpm, SatO2 99%.
- BEG, COC. Eupneico. NH y NP.
- Nrl: No rigidez nucal, signos meníngeos, ni datos de focalidad neurológica evidente.
- CyC: Cavidad oral sin lesiones aparentes.
- No lesiones cutáneas. No adenopatías periféricas.
- AC: Rítmico a 75 lpm.
- AP: Ruidos respiratorios normales.
- Abd: blando y depresible. No doloroso. No masas ni megalias.
- MMII: no edema, ni signos flebíticos.

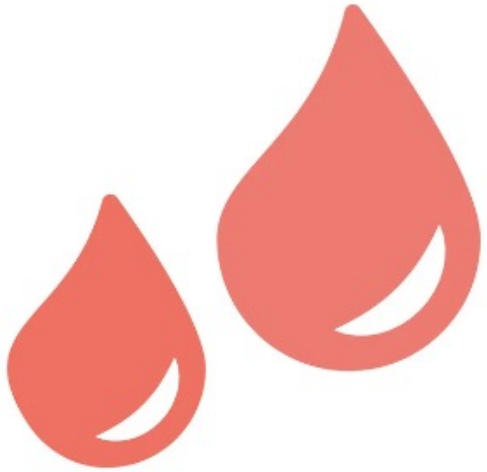
PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

BQ FG 85, **AST 259 (x5), ALT 356 (x7), GGT 181 (x5), ALP 199 (x1,5), LDH 586, PCR 92, PCT 1,23,** resto normal. **Ferritina 3169, IST 11%.** Función tiroidea normal.

HG Leucos 8 600 (FN), Hb 14,5, Plaq 41 000 (en citrato 68 000, *similar a cifras previas*). Frotis con agregados plaquetarios moderados.

CG INR 1,17, rTTPa 0,85, **FNG 708.**

Test de Paul-Bunell negativo.



PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Microbiología
  - Serologías VHA, VHB, VHC, VIH, CMV, VEB negativas.
  - HHCC negativos.
  - PCR virus respiratorios negativos.
- Autoinmunidad ANA y DNA negativos.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Rx tórax sin alteraciones.

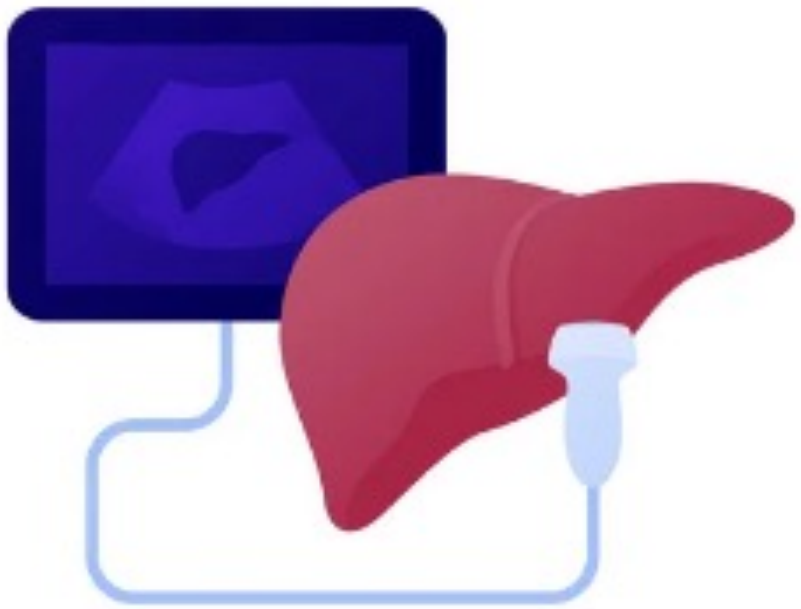
TC abdominal

- Hígado ligeramente **aumentado de tamaño** de morfología normal y densidad homogénea sin LOEs. Ligero edema periportal. Discreto **edema** de la grasa del hilio hepático y adyacente a la cabeza pancreática. Vesícula biliar no distendida, con pequeña lámina de líquido/edema perivesicular. Engrosamiento de la fascia renal anterior derecha. Pequeña cantidad de **líquido libre peritoneal en pelvis**. **Bazo discretamente aumentado** de tamaño de 15.2 cm de densidad homogénea.

Leve hepatoesplenomegalia, edema periportal y perivesicular en la región del hilio hepático y adyacente a la cabeza pancreática, **a valorar hepatitis**.

EVOLUCIÓN

- Se inicia P/T.
- Se solicita ecografía urgente: sin alteraciones, salvo **esplenomegalia**.
- Persistencia de **picos febriles** los 3 primeros días.
- Empeoramiento de enzimas hepáticas: **AST 363 (x7), ALT 687 (x13), GGT 247 (x3), ALP 424 (x3).**



RESUMEN

- Cefalea
- Fiebre
- ↑RFA
- ↑ Enzimas hepáticas. Patrón mixto: citólisis + colestasis
- X datos hepatopatía crónica.
- Hepatoesplenomegalia.
- Serologías víricas y hemocultivos negativos.

Hepatic disease		Nonhepatic disease
ALT predominant (AST/ALT <1)	**AST predominant (AST/ALT ≥1)**	
Drug-induced liver injury	Alcohol-associated hepatitis	Muscle injury (strenuous exercise, myopathy)
Chronic viral hepatitis (HBV, HCV)	Cirrhosis due to viral hepatitis or NAFLD	Adrenal insufficiency
Occupational, toxin-related hepatocellular damage	Wilson disease	Myocardial infarction, heart failure
Autoimmune hepatitis		Anorexia nervosa
NAFLD		Thyroid disease
Genetic disorders ▪ Wilson disease ▪ Hemochromatosis ▪ Alpha-1 antitrypsin deficiency		Celiac disease
Congestive hepatopathy		Macro-AST
Malignant infiltration of the liver		

© 2023 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved.

Moderate elevation (<4 times upper limit normal)	**Hepatic causes**
	Nonspecific, seen with all types of liver disease including: ▪ Hepatitis: viral, chronic, alcoholic ▪ Cirrhosis ▪ Infiltrative diseases of the liver ▪ Hypoperfusion states: sepsis, heart failure
	Nonhepatic causes◇
	Physiologic (children and adolescents)
	Third trimester of pregnancy
	Influx of intestinal alkaline phosphatase after eating a fatty meal (individuals with blood type O or B)
	High bone turnover ▪ Growth ▪ Healing fractures ▪ Osteomalacia ▪ Paget disease of bone ▪ Osteogenic sarcoma, bone metastasis ▪ Hyperparathyroidism ▪ Hyperthyroidism
	Extrahepatic disease ▪ Myeloid metaplasia ▪ Peritonitis ▪ Diabetes mellitus ▪ Subacute thyroiditis ▪ Gastric ulcer (uncomplicated) ▪ Extrahepatic tumors • Osteosarcoma • Lung • Gastric • Head and neck • Renal cell • Ovarian • Uterine • Hodgkin lymphoma

© 2023 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

1. **TÓXICA:**
   - *ALCOHÓLICA.*
   - *FARMACOLÓGICA:*

Anestésicos	Halotano
Anticonvulsionantes	Hidantoína, carbamacepina
Psicofármacos	Neurolépticos, diacepósido, antidepresivos
Analgésicos	Paracetamol, propoxifeno, AINEs
Antimicrobianos	BetaLactámicos, rifampicina, sulfamidas, isoniacida, ketoconazol…
Quimioterápicos	Azatioprina, ciclosporina, metotrexato…
Antiulcerosos	Cimetidina, ranitidina

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

2. **ISQUÉMICA:** hTA severa, IC, trombosis arterial, enf. Venooclusiva, Sd Budd-Chiari...
3. **INFECCIOSA:**

Virus	VHA, VHB, VHC, VHD, VEB, CMV, VHS-2, VIH. En menor frecuencia: VVZ, Rubéola, Adenovirus, Dengue, Parvovirus B19, el virus de la Fiebre Amarilla, el virus de la Parotiditis y Sarampión,
Bacterias	G-, neumococo, salmonella typhi, brucella, sífilis 2ª, borrelia, coxiella, leptospirosis, rikettsiosis.
Protozoos	Toxoplasma, Leishmania.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

4. **METABÓLICA:** Enf. de Wilson, hemocromatosis, esteatohepatitis no –OH.
5. **AUTOINMUNE:** hepatitis AI, CBP, CEP.
6. **OBSTRUCCIÓN VB:** litiasis, tumoral…
7. **INFILTRACIÓN TUMORAL:** primario, enf. metastásica.
8. **EXTRAHEPÁTICAS:** hipotiroidismo, enf. celiaca, miopatías.

Nuestro paciente…

En tratamiento únicamente con bilastina y fluticasona.

No consumo crónico de alcohol.

No patologías asociadas con desarrollo de esteatohepatitis.

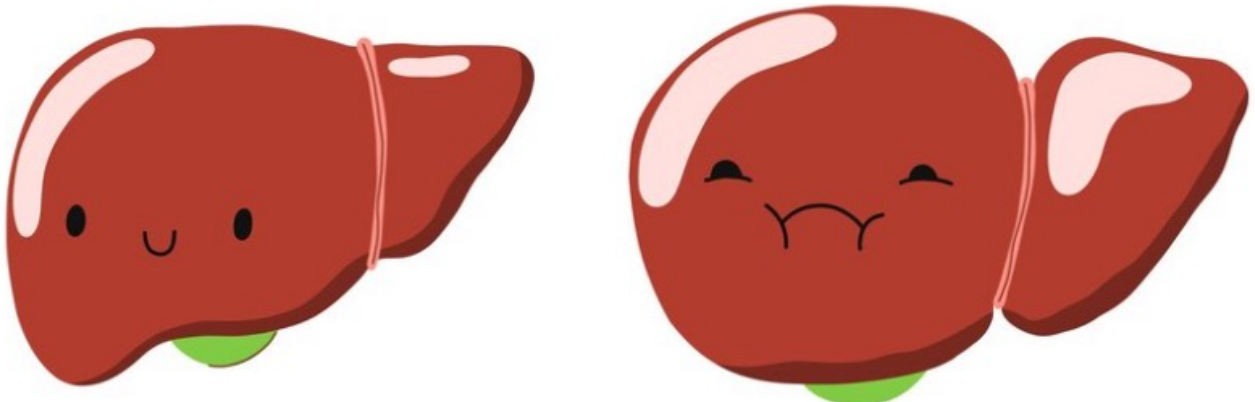
Serologías víricas negativas, salvo para VHS-2 (no realizada).

Crecimiento negativo en HHCC.

Autoinmunidad negativa.

Con los datos que tenemos podemos descartar…

1. **TÓXICA:**
   - *FARMACOLÓGICA:* Anestésicos, anticonvulsivos, psicofármacos, analgésicos, quimioterápicos, antiulcerosos… *En tratamiento únicamente con bilastina y fluticasona nasal.*
   - *ALCOHÓLICA?* *Sólo consumo esporádico, sin datos que hagan sospechar lo contrario: GOT/GPT <1, no macrocitosis….*
2. **ISQUÉMICA:** hTA severa, IC, trombosis arterial, enf. Venooclusiva… *No evidencia de trombosis u otros en las pruebas de imagen, HD estable con TA adecuada, sin datos congestivos sugerentes de ICC.*



Con los datos que tenemos podemos descartar…

3. **INFECCIOSA:**
   - *VIRICA:* VHA, VHB, VHC, VHD, VEB, CMV, VHS-2, VIH. *Serologías negativas.*
   - *PROTOZOOS:* Toxoplasma, Leishmania.
   - *BACTERIANA:* G-, neumococo *(HHCC negativos),* fiebre tifoidea, brucella, sífilis 2ª, borrelia, coxiella, leptospirosis, rikettsiosis.
4. **METABÓLICA:** Enf. De Wilson *(anillo de Kayser-Fleischer?)*, hemocromatosis *(ecogenicidad homogénea e IST ↓)*, esteatohepatitis no –OH *(No estigmas de hepatopatía crónica, ni enfermedades predisponentes, tipo DM).*
5. **AUTOINMUNE:** hepatitis AI, CBP, CEP. *(autoinmunidad negativa).*
6. **INFILTRACIÓN TUMORAL:** primario, enf. metastásica. No hallazgos visto en ecografía, ni en TC.
7. **ENF. SISTÉMICAS EXTRAHEPÁTICAS:** Tiroideas, celiaquía, miopatías...

Step 1: Initial evaluation
Review possible links to medications, herbal therapies, or recreational drugs ✓
Screen for alcohol abuse (history, screening instruments, AST/ALT ratio >2:1) ✓
Obtain serology for hepatitis B and C (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HCV) ✓
Screen for hemochromatosis (Fe/TIBC >45%) ✓
Evaluate for fatty liver (AST/ALT usually <1, obtain RUQ ultrasonography) ✓
Step 2: Second-line evaluation (if initial evaluation is unrevealing)
Consider autoimmune hepatitis, particularly in women and in those with a history of other autoimmune disorders (check serum protein electrophoresis; obtain ANA and ASMA if positive) ✓
Obtain thyroid function tests (TSH if hypothyroidism is suspected; otherwise, obtain serum TSH, free T4, and T3 concentrations) ✓
Consider celiac disease (especially in patients with a history of diarrhea or unexplained iron deficiency: serum IgA anti-tissue transglutaminase antibodies)
Step 3: Evaluation for uncommon causes (if second-line evaluation is unrevealing)
Consider Wilson disease, especially in those <40 years of age (check serum ceruloplasmin, evaluate for Kayser-Fleischer rings)
Consider alpha-1 antitrypsin deficiency, especially in patients with a history of emphysema out of proportion to their age or smoking history (obtain alpha-1 antitrypsin level)
Consider adrenal insufficiency (8 am serum cortisol and plasma ACTH, high-dose ACTH stimulation test)
Exclude muscle disorders (obtain creatine kinase or aldolase)
Step 4: Obtain a liver biopsy or observe (if no source identified after steps 1 to 3)
Observe if ALT and AST are less than twofold elevated
Otherwise, consider a liver biopsy

¿QUÉ HACER?

- Completar anamnesis y exploración:
  - Insistir en consumo de tóxicos, vacunación, cambios recientes en la medicación o la toma de productos de herbolario.
  - Reinterrogar acerca de viajes, picaduras, relaciones sexuales de riesgo, consumo de leche no pasteurizada…
  - Tatuajes o pearcings…
  - Baños en agua dulce.
  - Exploración ocular en busca de anillo kayser-fleischer.
- Revisar resultados analíticos previos.

¿QUÉ HACER?

- Solicitaría:
  - Serologías para: salmonella typhi, brucela, borrelia, leptospira, rikettsia, coxiella, toxoplasma, leishmania y VHS.
  - MHA-TP (prueba treponémica)
  - Serología celiaca.
- Si aún no tuviésemos el diagnóstico:
  - Metabolismo Cu: Ceruloplasmina y cupruria 24h.
  - Alfa-1-AT.
  - Cortisol y ACTH en plasma.
  - CK y aldolasa.
- Si aun no tuviésemos el diagnóstico podría plantear una biopsia.

¿QUÉ SOSPECHAMOS?

1. Coxiella burnetii.
   - ✓ Fiebre y cefalea.
   - ✓ Hepatomegalia.
   - ✓ ↑ PCT

2. Hepatitis aguda viral – ¿VHS?
   - ✓ Puede cursar sin alteraciones cutáneas.
   - ✓ ALT>AST.
   - ✓ Transaminasas x5.

3. Toxoplasma
   - ✓ Hepatoesplenomegalia.
   - ✓ Fiebre y cefalea.

4. Leishmaniasis
   - ✓ Esplenomegalia.

GRACIAS

Firenze – Piazza della Repubblica.

Sesión clínica
1 de Febrero

Dr. Alberto Muela Molinero
Servicio de Medicina Interna

Junta de Castilla y León
Consejería de Sanidad

Sacyl

Complejo Asistencial Universitario de León

¿Qué pruebas se realizaron?

Otras pruebas que se solicitaron:
Alfa-1-antitripsina
Ceruloplasmina
Autoinmunidad: ANCA, ENAs, ASMA, LKM, FR, niveles de complemento
Determinación de inmunoglobulinas y subclase de IgG
Marcadores tumorales
Serologías para VEB, Borrelia, Brucella
Gammagrafía con galio: sin hallazgos de procesos inflamatorios/infecciosos.

CR REFERENCE LAB.	-
Coxiella burnetti IgG (Fase I)	No se detectan
Coxiella burnetti IgM (Fase I)	No se detectan
Coxiella burnetti IgG (Fase II)	Título 1:64 Ausencia de inmunidad: Títulos <1:64 (fase I /II) Inmunidad adquirida o en evolución: Títulos >=1:64 (fase I/ II)
Coxiella burnetti IgM (Fase II)	Título 1:192 Se considera resultado positivo a partir del título 1:24 (fase I/II) - Infección aguda: títulos fase II > fase I - Infección crónica: títulos fase II <= fase I

Recibe tratamiento con Doxiciclina 100 mg/12 horas durante 2 semanas

2 MESES DESPUÉS

BIOQUÍMICA: ALT 30, AST 35, ALP 70, GGT 67, Ferritina 377,

SEROLOGIA RESPIRATORIA	-
CR REFERENCE LAB.	-
Coxiella burnetti IgG (Fase I)	No se detectan (título inferior a 1:64)
Coxiella burnetti IgM (Fase I)	Título 1:384
Coxiella burnetti IgG (Fase II)	Título 1:256 Ausencia de inmunidad Inmunidad adquirida o en evolución - Título igual o superior a 1:64 (fase I/fase19990323 II) - Si los títulos de fase I son iguales o mayores que los de fase II sería compatible con infección crónica. Para descartar una posible infección reciente se pueden determinar anticuerpos de tipo IgM y/o efectuar dos análisis sucesivos de anticuerpos IgG en un intervalo de 2-4 semanas, siendo significativo un título 4 veces superior al precedente.
Coxiella burnetti IgM (Fase II)	Título 1:1536 Se considera resultado positivo a partir de título 1:24

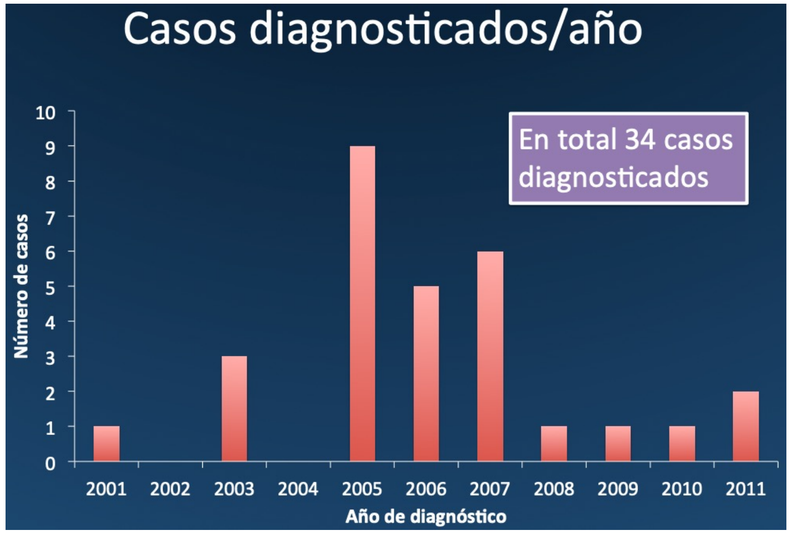
Junta de Castilla y León
Consejería de Sanidad

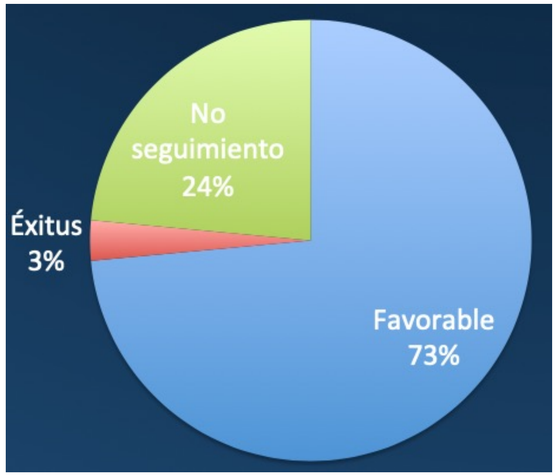
Sacyl

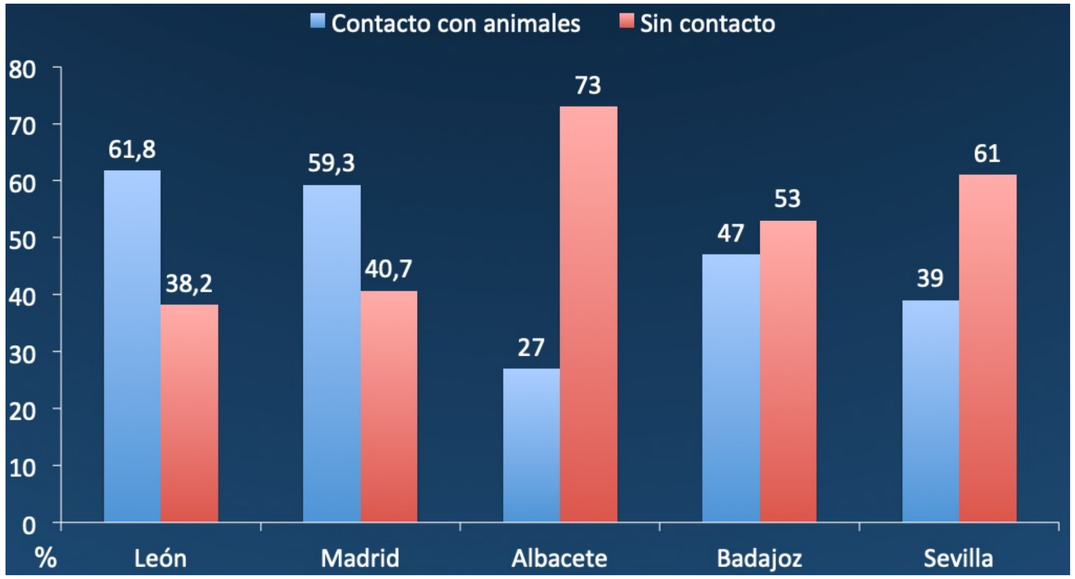
Complejo Asistencial Universitario de León

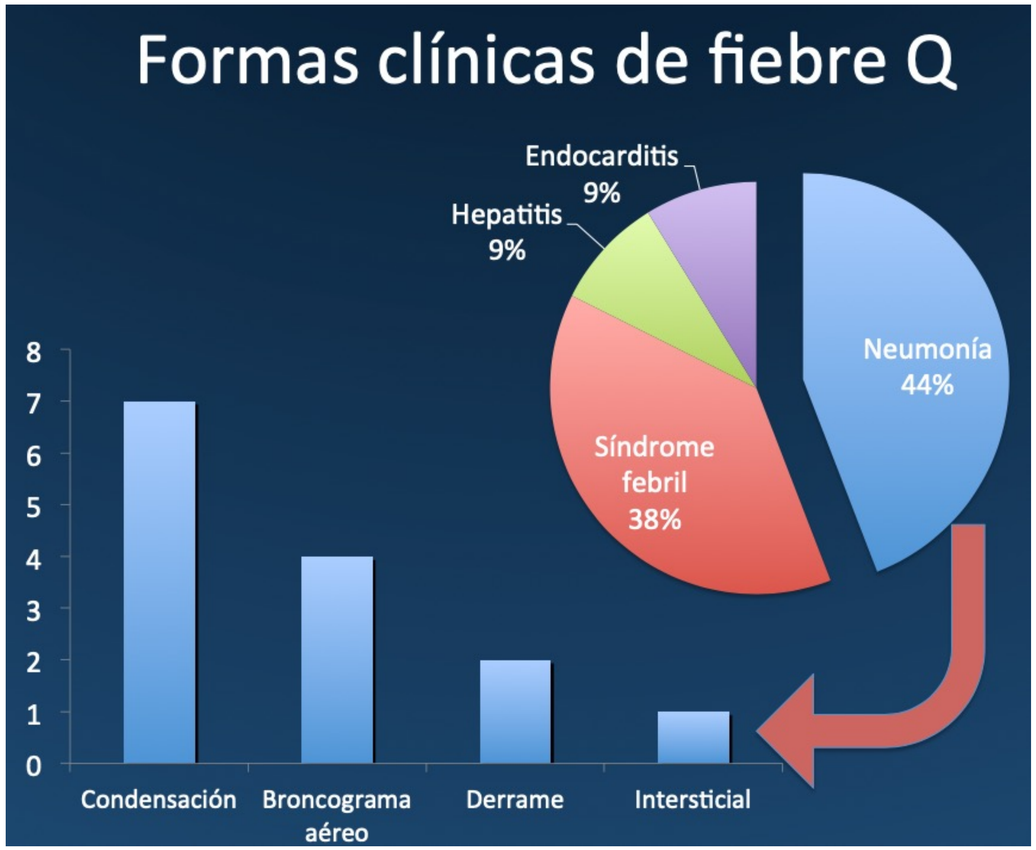
FIEBRE Q: REVISIÓN DE CASOS EN EL ÁREA SANITARIA DE LEÓN EN EL DECENIO 2001-2011

https://www.icscyl.com/mileon/sesiones-de-microbiologia/2012-05-22/fiebre-q-revision-de-casos-en-el-area-sanitaria-de-leon-durante-el-decenio-2001-2011/









Junta de Castilla y León
Consejería de Sanidad

Sacyl

Complejo Asistencial Universitario de León

UN BREVE REPASO DE LA FIEBRE Q

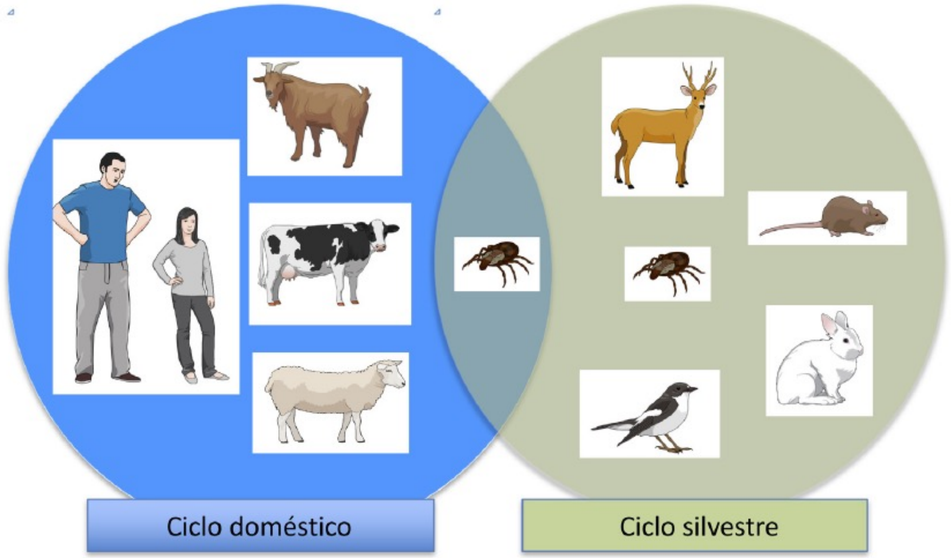
UN POCO DE HISTORIA

- 1935: Derrick describe la enfermedad en un matadero en Queensland.
- Fiebre Q (Query)
- 1937: Se identifica el agente causal
  - Burnet y Freeman (aislamiento en trabajadores infectados)
  - Davis y Cox (detección en una garrapata)
- 2ª Guerra Mundial: brotes en militares de ambos bandos

EPIDEMIOLOGÍA

Antropozoonosis con diferentes patrones epidemiológicos

Reservorios: animales salvajes, animales domésticos y garrapatas



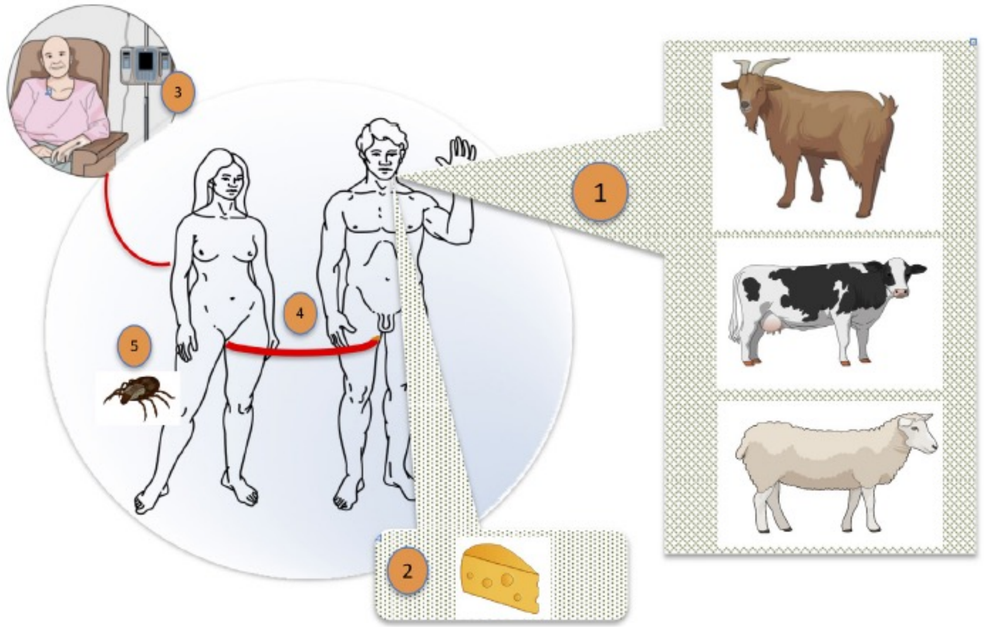
BACTERIOLOGÍA

- Bacilo gramnegativo de pequeño tamaño
- Microorganismo intracelular obligado
- Capacidad de formar pseudoesporas fuera de la célula
- Extrema resistencia a variaciones ambientales y condiciones físico-químicas

TRANSMISIÓN

» Aérea: fluidos contaminantes (leche, orina, heces, derivados placentarios)
  – Capacidad transmisión a kilómetros de distancia
  – Infección amebas de vida libre (sistemas de aire acondicionado)

» Otras vías excepcionales: garrapatas, hemoderivados, oral, sexual



Junta de Castilla y León
Consejería de Sanidad

Sacyl

Complejo Asistencial Universitario de León

UN BREVE REPASO DE LA FIEBRE Q

FIEBRE Q AGUDA

- Período de incubación 10-21 días
- Infección asintomática (54-60%)
- Gran polimorfismo y curso benigno con resolución en 10-15 días
- Mortalidad<1%
- Síndrome febril o pseudogripal
- Neumonía (predomina en el Norte)
- Hepatitis aguda (predominio en el Sur)
- Otras formas: pericarditis, miocaditis, meningoencefalitis, Guillain-Barre, tiroiditis, pancreatitis, mononeuritis, eritema nodoso, glomerulonefritis, paniculitis mesentérica…

ENDOCARDITIS

- Expresión aguda, subaguda o crónica
- Ac antifosfolípido --> asociación con endocarditis de Libman Sacks y predice evolución a endocarditis crónica.
- Factores de riesgo: prótesis o valvulopatía previa
- Criterio serológico: fase 1 IgG>1:6400

INFECCIÓN VASCULAR

- Peor pronóstico que la endocarditis.
- Factores de riesgo: prótesis vascular, aneurisma o lesión preexistente
- Criterio serológico: fase 1 IgG>1:6400
- Utilidad del PET-TAC

INFECCIÓN OSTEOARTICULAR

- Menos frecuentes. Utilidad del PET-TAC.

Table 1 Definition of Q fever endocarditis (adapted from [5]).

A Definite criterion
Positive culture, PCR, or Immunohistochemistry of a cardiac valve

B Major criteria
Microbiology: positive culture or PCR of the blood or an emboli or serology with IgGI antibodies ≥6400
Evidence of endocardial involvement:
Echocardiogram positive for IE: oscillating intra-cardiac mass on valve or supporting structures, in the path of regurgitant jets, or on implanted material in the absence of an alternative anatomic explanation, or abscess, or a new partial dehiscence of the prosthetic valve, or new valvular regurgitation (worsening or changing of pre-existing murmur is not sufficient)
PET-Scan showing a specific valve fixation and mycotic aneurysm

C Minor criteria
Predisposing heart condition (known or found on echography)
Fever, temperature > 38 °C
Vascular phenomena: major arterial emboli, septic pulmonary infarcts, mycotic aneurysm (see at PET-Scan), intracranial hemorrhage, conjunctival hemorrhages, and Janeway's lesions
Immunologic phenomena: glomerulonephritis, Osler's nodes, Roth spots, or rheumatoid factor
Serological evidence: IgGI antibodies ≥ 800 and <6400

Diagnosis definite
1) 1A criterion
2) 2B criteria
3) 1B criterion and 3C criteria (including 1 microbiological evidence and cardiac predisposition)

Diagnosis possible
1) 1B criterion and 2C criteria (including 1 microbiological evidence and cardiac predisposition)
2) 3C criteria (including positive serology and cardiac predisposition)

Million M, Raoult D. J Infect 2015.

Endocarditis infecciosa. Síntomas y signos clínicos

DIAGNÓSTICO

- Difícil de cultivar y PCR poco fiable
- Serología
- Fase II IgG 1:200 o IgM 1:50
- Seroconversión a las 3 semanas
- Fase I IgG>1:800
- Respuesta inmunológica: ASMA y Ac antifosfolípido

TRATAMIENTO

- Doxiciclina 200 mg/d 15-21 días
- Alternativas: quinolonas, macrólidos
- Embarazadas: trimetoprin-sulfametoxazol
- Hepatitis con respuesta inmune: Prednisona 40 mg/d 7 días

Crónica:

- Doxiciclina + Ciprofloxacino durante 2-3 años. Retirar cuando IgG<1:200
- Doxiciclina + Hidroxicloroquina

SEGUIMIENTO

- Serología mensual durante los primeros 6 meses en población de riesgo
  - Valvulopatías
  - Prótesis vasculares
  - Inmunodeficiencias
  - Embarazadas

CONTROVERSIAS

- ¿Determinar niveles de Ac antifosfolípido en todos los pacientes?
- ¿Ecocardiograma a todos los pacientes con fiebre Q aguda?
- Seguimiento: ¿y si aparecen Ac. antifosfolípido o son mayores de 40 años o aumentan rápidamente Ac de fase I? ¿Ecocardiograma transesofágico?
- ¿Y en pacientes con Ac fase 1 IgG>1:3000 con ecocardiograma normal, ¿PET-TC?
- ¿Tratamiento preventivo en pacientes con factores de riesgo? Doxiciclina e Hidroxicloroquina durante 1 año...

BIBLIOGRAFÍA

1. Million M, Raoult D. Recent advances in the study of Q fever epidemiology, diagnosis and management. J Infect 2015; 71: S2-S9.
2. Pérez-Arellano J, Carranza Rodríguez C, Gutierrez C, Bolaños Rivero M. Epidemiología de la fiebre Q en España. Rev Esp Quimioter 2018; 386-405.
3. Dragan AL, Voth DE. Coxiella burnetii: international pathogen of mystery. Microbes Infect 2020; 22: 100-110.
4. Alende Castro V, Macia Rodriguez C, Novo Veleiro I, García Fernández X, Treviño Castellano M, Rodríguez Fernández S, et al. Q fever in Spain: description of a new series and systematic review. PLOS Negl Trop Dis 2018; 12: e0006338.

Junta de Castilla y León
Consejería de Sanidad

Sacyl

Complejo Asistencial Universitario de León

¡Muchas gracias!

Junta de Castilla y León
Consejería de Sanidad

Sacyl

Complejo Asistencial Universitario de León