

Meningoencefalitis aguda por *Coxiella burnetii* con complejos periódicos EEG

V. Mateos, J. Salas Puig, P. Leiva* y C.H. Lahoz

Servicios de Neurología y *Microbiología. Hospital General de Asturias. Oviedo.

Resumen

La fiebre Q es una zoonosis de distribución mundial producida por *Coxiella burnetii*. Puede manifestarse tanto en forma aguda como crónica. Las manifestaciones neurológicas son infrecuentes. Han sido descritos varios casos de encefalitis o meningoencefalitis agudas, generalmente con evolución hacia la curación con independencia de la instauración o no de un tratamiento antibiótico selectivo. Recientemente hemos tenido la oportunidad de estudiar en nuestro servicio a un varón de 33 años de edad que presentó un cuadro meningoencefálico agudo y en el que la clínica, los hallazgos licuorales (aumento de la celularidad de predominio linfocitario e hiperproteinorraquia) y neurofisiológicos (aparición de complejos periódicos bilaterales en el EEG) sugirieron el diagnóstico de meningoencefalitis herpética iniciándose tratamiento con aciclovir. Sin embargo, los estudios serológicos demostraron, *a posteriori*, que el germen responsable había sido *Coxiella burnetii*. El paciente evolucionó satisfactoriamente sin tratamiento específico y las anomalías EEG desaparecieron en pocos días.

Insistimos en la necesidad de incluir a la fiebre Q en el diagnóstico diferencial de las meningoencefalitis agudas y en llamar la atención sobre la posibilidad de que gérmenes de naturaleza no vírica puedan producir complejos periódicos EEG en todo similares a los encontrados en las encefalitis herpéticas.

Palabras clave:

Meningoencefalitis aguda. Fiebre Q. *Coxiella burnetii*. Complejos periódicos EEG. BIPLD.

Acute meningoencephalitis by *Coxiella burnetii* with periodic EEG complexes

Q Fever is a zoonosis found worldwide and is produced by *Coxiella burnetii*. It may be acute or chronic with neurological manifestations being infrequent. Several cases of acute encephalitis or meningoencephalitis have been described, generally with an evolution towards cure regardless of the use of selective antibiotic treatment. Recently the authors had the opportunity to study a 33 year old male presenting acute meningoencephalitis in which the clinical manifestations, liquorol findings (increase in cellularity with lymphocytary predominance and hyperproteinorrhachia) and neurophysiological findings (appearance of periodic bilateral complexes in the EEG) suggested the diagnosis of herpetic meningoencephalitis. Treatment with acyclovir was initiated. However, serologic studies demonstrated, *a posteriori*, that the germ responsible had been *Coxiella burnetii*. The patient evolved satisfactorily with no specific treatment and the EEG anomalies disappeared within a few days.

The authors insist on the need to include Q Fever in the diagnostic differential of acute meningoencephalitis and emphasize the possibility that germs of a non viral nature may produce periodic EEG complexes in all that similar to those found in herpetic encephalitis.

Key words:

Acute meningoencephalitis. Q Fever. *Coxiella burnetii*. Periodic EEG complexes. BIPLD.

La fiebre Q fue descrita por vez primera en Australia por Derrick en 1937. Trabajos posteriores han puesto de manifiesto que su distribución es mundial. Está producida por *Coxiella burnetii*, microorganismo perteneciente a la familia *Rickettsiaceae*. A diferencia de otras rickettsiosis, el mecanismo de transmisión al hombre no es la inoculación directa por picadura de artrópodo vector, sino la inhalación, contacto o ingestión de productos contaminados¹⁻⁴.

Correspondencia y solicitud de separatas: Dr. V. Mateos Marcos. Servicio de Neurología. Hospital General de Asturias. Julián Clavería, s/n. 33006 Oviedo.

Recibido el 7-1-91.

Aceptado para su publicación el 3-4-91.

En los últimos años han sido frecuentes las series nacionales, más o menos amplias, de pacientes con fiebre Q, por lo que no hemos de considerar a esta entidad como una rareza en nuestro medio³⁻¹⁰.

La clínica de la forma aguda de la enfermedad consiste en la presencia de un cuadro pseudogripal, una neumonía atípica o una hepatopatía, aparte de otras formas menos frecuentes. La fiebre Q crónica se presenta como una endocarditis, generalmente asociada a una hepatopatía granulomatosa^{1-4,7-8}.

Las manifestaciones neurológicas son infrecuentes y generalmente suceden durante la fase aguda de la enfermedad, salvo los embolismos secundarios a vegetaciones endocárdicas en el transcurso de una forma crónica de fiebre Q^{2,11-17}.

Aportamos un nuevo caso de fiebre Q con manifestaciones neurológicas (meningoencefalitis aguda),

resaltando la buena evolución clínica en ausencia de tratamiento específico así como la presencia de complejos periódicos EEG similares a los hallados en las encefalitis herpéticas.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Varón de 33 años, habitante del medio rural y en contacto habitual con animales de granja. Fumador de una cajetilla de tabaco al día y bebedor de 80 g de etanol diarios. Sin antecedentes patológicos de interés.

Acudió al hospital por presentar, desde hacía 15-16 días, fiebre elevada (39,5-40 °C), escalofríos, sudación profusa y artromialgias generalizadas. Desde hacía una semana presentaba, así mismo, tos frecuente escasamente productiva y en ocasiones hemoptoica. El día del ingreso comenzó con comportamiento incoherente, agitación y posterior disminución del nivel de conciencia. No había antecedentes de contacto con tóxicos, picaduras de artrópodos o viajes fuera de su entorno habitual.

Al ingreso el paciente estaba consciente, bradipsíquico, desorientado en tiempo y espacio y con fases de agitación psicomotriz. La temperatura era de 38,9 °C, la tensión arterial de 120/80 mmHg. Presentaba discretos signos meníngeos. El resto de la exploración neurológica era normal así como la auscultación cardiopulmonar y la palpación abdominal. No había lesiones dérmicas ni signos flogóticos articulares.

El hemograma mostró la presencia de 6.300 leucocitos (8C-86S-6L). La VSG era de 18/38 mm. El resto de parámetros hematológicos fueron normales así como la bioquímica de sangre salvo la presencia de una elevación muy discreta de las enzimas hepáticas (TGO: 51 U/ml, TGP: 32 U/ml, GGT: 23 U/l) y de la DLH (729 U/l). La radiografía de tórax, el ECG y el ecocardiograma fueron normales. Se realizó una TC craneal (sin y con contraste) que fue normal.

Una primera punción lumbar dio salida a un LCR claro, con 150 células mononucleares/ml y con una glucosa de 0,70 g/l y proteínas de 1 g/l. Repetida la punción 48 horas más tarde, las células eran 102 (mononucleares), la glucorraquia 0,80 y la proteinorraquia 2,2 g/l.

El primer registro EEG, al ingreso, mostró una actividad de fondo ligeramente enlentecida y la presencia de un patrónseudoperiódico de brotes de punta-onda degradada y generalizada, aunque de predominio en región frontotemporal izquierda. La estimulación luminosa intermitente (ELI) provocaba una respuesta fotoconvulsiva (fig. 1). En un nuevo EEG, 24 horas más tarde, la actividad de fondo estaba más enlentecida y persistían las anomalías focales frontotemporales izquierdas en forma de ondas lentas angulares con difusión a ambos hemisferios cerebrales y de tendenciaseudoperiódica (fig. 2A).

Ante la sospecha de meningoencefalitis herpética, basándose en la clínica, características del LCR y hallazgos EEG se instauró tratamiento con aciclovir intravenoso a la dosis de 30 mg/kg/día que se mantuvo durante 10 días. El paciente continuó febril, con cefaleas intensas, obnubilado y con fases de agitación durante 5-6 días para posteriormente iniciar mejoría que se completó el día 12 de la hospitalización. Una nueva punción lumbar mostró entonces 7 células mononucleares, siendo la glucosa 0,52 y las proteínas de 1,6 g/l. Un nuevo EEG sólo puso de manifiesto la presencia de escasas ondas lentas angulares en

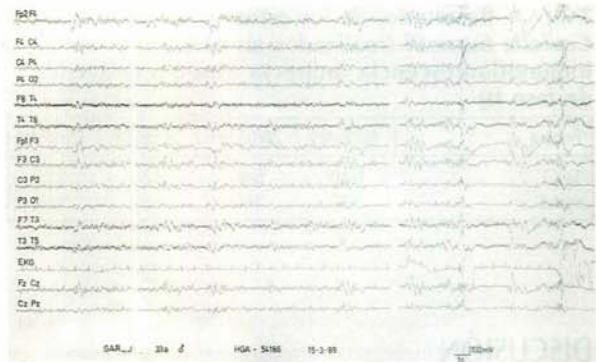


Fig. 1. EEG al ingreso que muestra una ligera lentificación de la actividad de fondo y la presencia de un patrónseudoperiódico de punta onda generalizada aunque de predominio en región frontotemporal izquierda. Durante la ELI se aprecia actividad fotoconvulsiva.

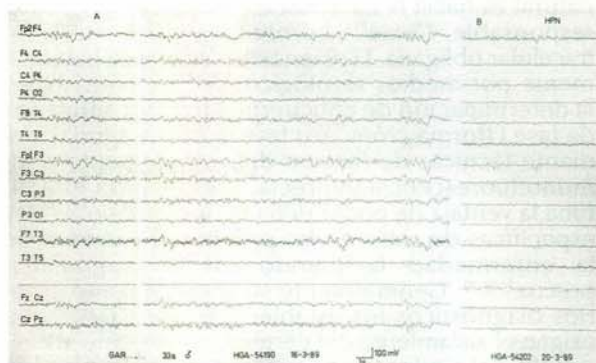


Fig. 2. a) EEG realizado 24 horas después del ingreso que muestra un mayor enlentecimiento de la actividad de fondo junto con anomalías focales tipo ondas lentas en región frontotemporal izquierda con difusión a ambos hemisferios y de naturalezaseudoperiódica. b) EEG realizado previo a alta. Únicamente se aprecian durante la hiperpnea, anomalías focales frontotemporales izquierdas.

ambas regiones frontotemporales, de predominio izquierdo y que aparecían únicamente durante la hiperpnea (fig. 2B). Tres meses más tarde el EEG era normal.

Los estudios serológicos, realizados en muestras seriadas y en paralelo, fueron negativos, en sangre, para: herpes simple, VIH, citomegalovirus, Epstein-Barr, *Mycoplasma*, *Brucella*, *Legionella* y *Toxoplasma*. Todos ellos también fueron negativos en LCR aunque sólo en el caso de herpes simple se hizo de forma seriada. Diferentes tandas de hemocultivos, así como cultivos de BK y la serología luética también fueron negativos. Los resultados de los estudios serológicos para *Coxiella burnetii* realizados mediante inmunofluorescencia indirecta frente a antígenos de fase II, tras absorción del factor reumatoide circulante y en paralelo, son los reseñados en la tabla 1. En el momento del alta persistían alteradas las enzimas hepáticas (TGO: 62 U/ml, TGP: 129 U/ml y GGT 54 U/l) que se normalizaron en los 3 meses posteriores.

TABLA 1. Resultados de los estudios serológicos para *Coxiella burnetii* (realizados en paralelo y mediante inmunofluorescencia indirecta frente a antígenos de fase II)

Fecha	16/03/89	28/03/89	28/06/89	01/09/89
IgG	640	640	320	320
IgM	320	160	160	160

DISCUSIÓN

La fiebre Q aguda se caracteriza por presentar un comienzo brusco con fiebre elevada, cefaleas y mialgias. Los órganos más frecuentemente afectados son el hígado y el pulmón. La duración aproximada de la enfermedad es de 2 a 4 semanas y la evolución natural es hacia la curación espontánea³. El germen responsable, *Coxiella burnetii*, es una bacteria intracelular obligada. El diagnóstico se realiza habitualmente por medios serológicos^{3-4, 18-19} y consiste en la determinación de anticuerpos frente a antígenos de fase I (forma crónica) o fase II (forma aguda) mediante técnicas de fijación del complemento o inmunofluorescencia indirecta, presentando esta última la ventaja de poder detectar inmunoglobulinas específicas de clase en las primeras 2 semanas de la enfermedad facilitando así el diagnóstico precoz^{1, 18-19}. Generalmente se aceptan como criterios diagnósticos los establecidos por Clark²⁰ que exigen el aislamiento del germen, el aumento al cuádruplo del título de anticuerpos entre fase aguda y convalecencia o bien la demostración de un título superior a 1/32 (por fijación del complemento) junto a un cuadro clínico compatible y habiendo descartado otras entidades. Estudios realizados en la población sana española indican la presencia de unos títulos de anticuerpos frente a *Coxiella burnetii* muy bajos, por lo que valores del orden de 1/16 podrían ser indicativos de infección aguda en nuestro medio²¹. La determinación de la respuesta de inmunoglobulinas durante la fase aguda pone de manifiesto una elevación de la IgM en las 2 primeras semanas de la enfermedad para posteriormente descender durante varios meses¹⁸. Títulos aislados de IgM contra fase II superiores a 1/20 han sido considerados sugestivos de infección activa o reciente¹⁹. En nuestro paciente no pudo demostrarse la seroconversión, pero sí valores elevados de IgM, probablemente por las 2 semanas de evolución de la enfermedad antes del ingreso.

La afectación hepática en muchas ocasiones consiste únicamente en una elevación discreta de las enzimas hepáticas¹⁰ tal como sucedió en este caso. La presencia de clínica respiratoria sin anomalías radiológicas ha sido referida por otros autores⁸.

La cefalea es un síntoma muy frecuente en la fiebre Q aguda y afecta al 65-90 % de los pacientes¹. A veces su intensidad obliga a la realización de una punción lumbar siendo los resultados del LCR habitualmente normales¹⁵. En la revisión de casos

nacionales³⁻¹⁰, sobre un total de 272 pacientes con fiebre Q aguda, tan sólo en uno había celularidad aumentada en el LCR⁷.

La afectación neurológica en el curso de la fiebre Q aguda puede ser de diferente índole, siendo las encefalitis o meningoencefalitis agudas las más frecuentes^{11-13, 15-17}. Los estudios de LCR, en estos pacientes, generalmente han mostrado un aumento de la celularidad de tipo linfocitario, junto a una hiperproteorreaquia en ocasiones mantenida¹³, aunque en otros casos fueron normales^{16, 17}. Los estudios de neuroimagen han sido generalmente negativos^{12, 13, 15, 17} salvo el caso documentado por Gómez-Aranda et al en el que se apreciaron hipodensidades múltiples en la TC cerebral de una niña con meningoencefalitis aguda por fiebre Q¹⁶. Los estudios neurofisiológicos (EEG) fueron en algunos casos normales¹³ mientras que en otros se apreciaron enlentecimientos de la actividad de fondo^{12, 16}. En ningún caso, sin embargo, aparecieron complejos periódicos como los documentados en nuestro paciente.

La presencia de complejos periódicos EEG en el curso de una encefalitis aguda es muy sugestiva de encefalitis herpética²² aunque no específica de la misma ya que se han visto asociados a meningoencefalitis de otro origen como las producidas por el virus Epstein-Barr²³, en meningitis bacterianas²⁴ y en procesos de naturaleza no infecciosa (vascular, tumoral, degenerativa, tóxica, etc.)²⁵. Recientemente Brenner y Schaul²⁵ han clasificado los complejos periódicos EEG en cuatro tipos fundamentales atendiendo al intervalo de tiempo entre los mismos y a su distribución uni o bihemisférica. En nuestro caso los complejos se presentaban entre 0,5 y 4 segundos y eran bilaterales (aunque predominando en hemisferio izquierdo), perteneciendo, por tanto, al apartado BIPLED. La respuesta fotoconvulsiva objetivada en el primer EEG pudiera estar en relación con la privación de alcohol ya que posteriormente desapareció²⁶.

La fisiopatología de los complejos periódicos no es del todo conocida. Cobb y Hill propusieron en 1950 que las descargas periódicas eran consecuencia de lesiones de la sustancia blanca que conectaban la corteza de las influencias subcorticales. Posteriormente, el propio Cobb propuso que los virus podrían afectar las membranas celulares y serían los responsables de la aparición de los complejos periódicos, y esto explicaría la frecuencia con la que enfermedades víricas de diferente índole producen estas alteraciones (encefalitis herpéticas, mononucleosis infecciosa, panencefalitis esclerosante subaguda, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob). Es posible, por tanto, que la periodicidad de los complejos resulte de una alteración local o difusa de la excitabilidad neuronal producida por causas tanto anatómicas como bioquímicas²⁵. El hecho de que *Coxiella burnetii* sea, al igual que los virus, un germen intracelular obligado podría explicar los hallazgos documentados en nuestro caso.

Como conclusión, insistimos en la necesidad de incluir a la fiebre Q en el diagnóstico diferencial de las encefalitis agudas, especialmente en aquellos ca-