

## Una "insolita polmonite": considerazioni sugli aspetti clinici e l'istologia polmonare di un caso di febbre Q acuta

### An unusual pneumonia: clinical features and pulmonary histology in a rare case of acute Q fever

#### Summary

"Query fever" is a worldwide zoonose and its reservoir is represented by a lot of animals, such as cattle, sheep, goats, cats, birds, rodent and mammalian. Humans infection comes by inalation of infected aerosol or by ingestion of milk or dairy products non pasteurized. Incidence of this infection is substimed, because diagnosis is very difficult. Generally the diagnosis is only clinical, despite clinical signs are not evident and clear. Q fever may be acute or chronic and disease is multi-faceted, from fever, pneumonia, haepatitis, endocarditis, to meningitis. In chronic disease in laboratory diagnosis is possible find an high level of sieric antibody versus antigen of phase one. Immunoglobulin G of phase two suggest acute illness.

The authors describe a clinical case in a patients with *Coxiella burnetii* pneumonia, demonstred by positive serological reaction, radiological pattern "round pneumonia" and typical hystological damage in liver, spleen and bone marrow, rare find in hystopathologic observations in Q fever.

Collini L, Boccafoglio F, Pedrotti C, et al. An unusual pneumonia: clinical features and pulmonary histology in a rare case of acute Q fever. *Trends Med* 2011; 11(3):121-124.

©2011 Pharma Project Group srl. ISSN: 1594-2848

**Lucia Collini<sup>1</sup>, Fabio Boccafoglio<sup>2</sup>, Cristina Pedrotti<sup>1</sup>, Mattia Barbareschi<sup>3</sup>, Barbara Mercuriali<sup>2</sup>, Dino Sella<sup>2</sup>, Danila Bassetti<sup>1</sup>, Paolo Lanzafame<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>U.O. Microbiologia e Virologia, <sup>2</sup>U.O. Pneumologia, <sup>3</sup>U.O. Anatomia Patologica Ospedale S. Chiara - Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento - Trento

Key words:

**Q fever  
Coxiella burnetii  
unusual pneumonia**

✉ **Lucia Collini**

U.O. Microbiologia - Ospedale S. Chiara - Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento

L.go Medaglie d'Oro, 9 - 38100 Trento

Tel. +39.0461.903270

Fax +39.0461.903615

e-mail: lucia.collini@apss.tn.it

#### Introduzione

*Coxiella burnetii* è un microrganismo intracellulare obbligato a distribuzione ubiquitaria. E' agente eziologico della febbre Q ("Query fever"), una zoonosi cosmopolita, i cui reservoir sono rappresentati da bovini, pecore, capre, gatti, uccelli, roditori e anche mammiferi. L'uomo si infetta per inalazione di aerosol o per ingestione di latte non pastorizzato o derivati di animali infetti. L'incidenza è sottostimata, per difficoltà di diagnosi. La diagnosi viene posta su base clinica; importante è risalire ad un eventuale contatto con zecche, animali o prodotti animali infetti; la diagnosi di laboratorio si basa sulla dimostrazione di anticorpi specifici nel siero del paziente.

Focolai epidemici sono stati descritti in ambienti particolari

(es. macelli, allevamenti ovini, laboratori microbiologici).

La febbre Q può essere acuta o cronica, con un ampio spettro di forme cliniche, da forma febbrile paucisintomatica a polmonite, epatite, fino ad endocardite e meningoencefalite. La forma cronica, rappresentata principalmente dall'endocardite, è connotata da un alto livello sierico di anticorpi rivolti verso gli antigeni di fase I. La presenza di IgG verso antigeni di fase II è invece indicativa di malattia acuta. Parallelamente, nella forma acuta, il titolo di IgM verso antigeni di fase II è superiore rispetto agli anticorpi diretti verso antigeni di fase I, che aumentano durante la malattia cronica. Le IgM di fase II possono comparire prima delle IgG di fase II.

In genere la forma cronica di malattia interessa soggetti im-

munocompromessi o con affezioni cardiovascolari preesistenti (es. valvulopatie, protesi).

I segni clinici, sia della forma acuta, che della cronica, sono aspecifici e spesso poco caratteristici.

La diagnosi risulta pertanto difficile, anche perché la comparsa dei sintomi è temporalmente distante dall'esposizione alle sorgenti infette (periodo di incubazione lungo dai 14 ai 39 giorni) e non sempre il contatto risulta identificabile. I ceppi di *Coxiella burnetii* possono infatti sopravvivere nell'ambiente per molto tempo, a causa di una forma di resistenza sporigena, ed essere trasportati dalle correnti aeree a chilometri di distanza dalla fonte.

*Coxiella burnetii* è agente eziologico di CAP nello 0,8%-2,3% dei casi.

### Caso clinico

Paziente maschio, di 48 anni di età, fumatore attivo (30 p/y), camionista di professione.

Anamnesi patologica remota muta. Si presenta al Pronto Soccorso con una clinica caratterizzata dalla comparsa da una settimana di febbre (T.C. max 38°C), tosse secca, artromialgie diffuse, intensa cefalea gravativa frontale, disestesie di tipo urente agli arti inferiori e diarrea. Un precedente trattamento antibiotico domiciliare con amoxicillina/clavulanato (1 gr x 3/die) non sembra aver sortito particolare beneficio clinico.

All'ingresso le condizioni generali appaiono buone con parametri vitali stabili (PAO 140/70, FC 88 bpm, FR 26 atti/min, SpO2 93% in aa). Il paziente risulta febbrile (TC 38,5°C).

L'esame fisico documenta la presenza di sfumati crepitii fini a livello della base polmonare di destra. La restante obiettività risulta nella norma.

Agli esami ematochimici si riscontrano GB 11600/mmc, PCR 262 mg/L, PCT 0,5 ng/mL, AST/ALT=76/119 U/L, ALP=376 U/L,  $\gamma$ GT=229 U/L, bil.tot. 1,0 mg/dL, iponatremia (Na<sup>+</sup> 129 mEq/L).

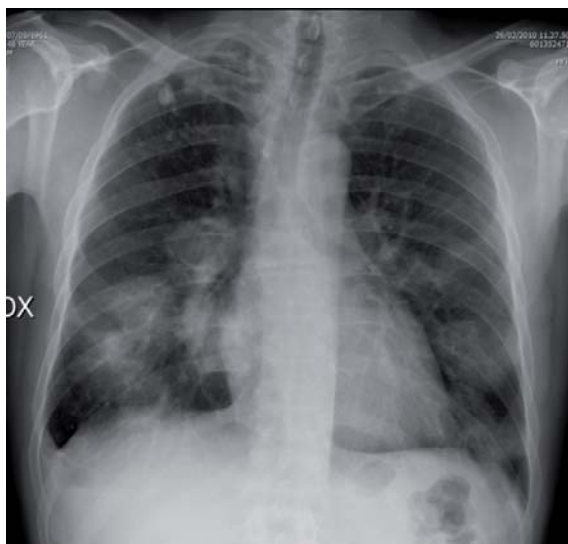
All'esame urine è presente microematuria (49 GR/mmc) con proteinuria (200 mg/dL).

La radiografia del torace documenta la presenza bilateralmente di multipli infiltrati polmonari a morfologia rotondeggiante/macronodulare (*round-pneumonia*) con esiti specifici calcifici a livello degli apici polmonari (figura 1). Una successiva TAC-torace con m.d.c. evidenzia broncogrammi aerei nel contesto degli addensamenti con caratteristico *halo-sign* peri-lesionale (figura 2).

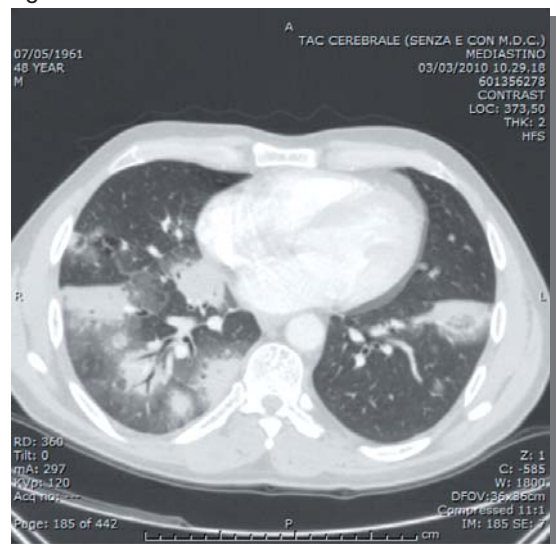
Il paziente viene posto in terapia antibiotica con levofloxacina ad alto dosaggio (500 mg x2/die). Dopo l'inizio della terapia antibiotica il paziente si mantiene persistentemente febbrile, senza significative variazioni degli indici di flogosi e con quadro radiologico stazionario.

Le ricerche microbiologiche standard risultano negative (emocolture, antigeni urinari pneumococco e *Legionella pneumophila*, sierologie di fase acuta per *Chlamydothyla pneumoniae*,

**Figura 1.** Rx-torace PA: *round pneumonia*.



**Figura 2.** TC-torace: broncogrammi aerei+ *halo sign*.



*Mycoplasma pneumoniae* e *Legionella pneumophila*), come negative risultano le indagini reumatologiche (ANA, anti-ENA, FR, ANCA, anti-MPO, anti-PR3) ed il dosaggio dei marcatori neoplastici.

L'intradermoreazione sec. Mantoux risulta invece positiva (16 mm di diametro a 48 h).

In assenza di un chiaro indirizzo diagnostico viene decisa l'esecuzione in settima giornata di degenza di una fibro-broncoscopia di approfondimento con lavaggio bronco-alveolare (BAL) e 4 biopsie transbronchiali a carico del lobo inferiore destro. L'esame colturale per germi comuni e miceti del broncoaspirato risulta negativo. Risultano negativi anche l'esame microscopico diretto per bacilli alcool-acido resistenti e la ricerca genoma di *M. tuberculosis*. L'esame citofluorimetrico del BAL documenta una lieve predominanza linfocitaria (cellularità 200 elementi/mmc con linfociti 18%) e rapporto CD4+/CD8+ nella norma (1,5). L'esame istopatologico di

biopsia trans-bronchiale rileva la presenza di un pattern AFOP (Acute Fibrinous and Organizing Pneumonia, figura 3) con aspetti di edema settale, attivazione pneumocitaria e numerosissimi istiociti a livello endoalveolare.

Dopo la prima settimana di degenza si assiste ad un progressivo miglioramento delle condizioni generali con regressione dello stato febbrile e della cefalea, lenta detersione degli addensamenti polmonari (andamento *slow resolving*), decremento di PCR e normalizzazione della funzionalità epatica. In fase di guarigione compare una moderata piastrinosi (PLTs 722.000/mmc).

Il campione di siero prelevato in 10<sup>a</sup> giornata di degenza (campione di fase acuta) presenta un titolo di anticorpi, determinati con metodica di immunofluorescenza, anti-*Coxiella burnetii* di 1:320.

I risultati sierologici vengono peraltro confermati da un laboratorio esterno (IgM anti-antigene

di fase II >1:64; IgG anti-antigene di fase II >1:256). Al controllo sierologico sul siero di convalescenza si evidenzia un incremento del titolo >4x (1:2560). L'ecocardiogramma esclude un interessamento endocarditico. In seguito ai dati sierologici viene eseguita una rivalutazione anamnestica: il paziente riferisce di avere un figlio pastore. Viene pertanto formulata la diagnosi di "Febbre Q Acuta".

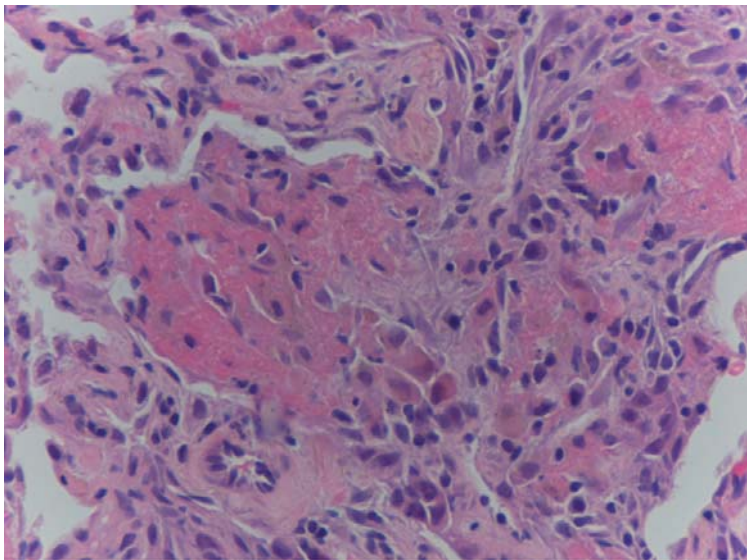
Dopo un mese e mezzo il paziente, tenuto sotto stretto controllo, presenterà un ulteriore incremento del titolo anticorpale (1:5120) ed, a tre mesi e mezzo dal ricovero, IgG anti antigeni di fase I con valore di 1: 2048, in assenza di segni di cronicizzazione di infezione e con completa detersione degli addensamenti polmonari.

## Conclusioni

La conclusione diagnostica è stata di polmonite da *Coxiella burnetii* con pattern radiologico "round pneumonia" (focolai multipli rotondeggianti bilaterali). Diverse patologie polmonari si estrinsecano con tale pattern radiologico: tra di esse si annoverano alcune forme di polmonite comunitaria (in particolare la Febbre Q), emboli settici da endocardite valvolare tricuspidalica, micosi polmonari, neoplasia polmonari primitive (BAC) o secondarie (metastasi "a palla di cannone" da carcinoma renale, testicolare, tiroideo, ...), il morbo di Wegener e la BOOP/OP (Bronchiolitis Obliterans with Organizing Pneumonia).

In contesto clinico concordante, di fronte a questo tipo di presentazione radiologica, è opportuno includere nell'iter diagnostico l'esecuzione di una sierologia per *Coxiella burnetii*.

**Figura 3.** Abbondante accumulo di fibrina endoaveolare con iniziali aspetti riorganizzativi (AFOP).



Mentre risultano bene descritte e codificate le alterazioni patologiche a carico del sistema reticolo-endoteliale in corso di febbre Q acuta (formazione di caratteristici granulomi "a ciambella" a livello di fegato, milza, midollo osseo)<sup>1-6</sup>, esistono poche informazioni riguardanti l'istopatologia polmonare della febbre Q acuta<sup>7-10</sup>. In genere gli infiltrati infiammatori a livello polmonare, sia in sede interstiziale che a livello endoalveolare, sono rap-

presentati prevalentemente da cellule mononucleate (linfociti, istiociti, plasmacellule) con componente neutrofila assente o poco rappresentata<sup>11</sup>. Recentemente, accanto ai classici quadri di DAD (Diffuse Alveolar Damage), BOOP ed EP (Eosinophilic Pneumonia), è stato introdotto un nuovo pattern istologico di danno polmonare: il quadro AFOP<sup>12</sup>. Si tratta di un pattern aspecifico di danno polmonare ed, analogamente agli

altri quadri, ad insorgenza idiopatica o associato a diverse condizioni patologiche<sup>12</sup>.

Tra di esse riteniamo opportuno inserire la polmonite da *Coxiella burnetii*.

A questo proposito non corrono inosservate le molteplici analogie tra la descrizione del pattern AFOP<sup>12</sup> e le prime descrizioni disponibili in letteratura dell'istopatologia polmonare della febbre Q come polmonite ricca di essudato fibrinoso endoalveolare<sup>7</sup>. **TiM**

## Bibliografia

- 1. Del Sol G, Pellegrin M, Familiades J, et al.** Bone marrow lesions in Q fever. *Blood* 1978; 52: 637-638.
- 2. Ende N, Gelpi AP.** Pathological changes noted in bone marrow in a case of Q fever. *Arch Intern Med* 1957; 100:793-796.
- 3. Okun DB, Sun NCJ, Tanaka KR.** Bone marrow granulomas in Q fever. *Am J Clin Pathol.* 1979; 71:117-121.
- 4. Pellegrin M, Del Sol G, Auvergnat J.C., Familiades J et al.** Granulomatous hepatitis in Q fever. *Hum Pathol.* 1980; 11:51-57.
- 5. Vojgt JJ, Del Sol G, Fabbre J.** Liver and bone marrow granulomas in Q fever. *Gastroenterology* 1983; 84:887-888.
- 6. Qizilbash AH.** The pathology of Q fever as seen on liver biopsy. *Arch Pathol Lab Med* 1983; 107: 364-367.
- 7. Lille RD, Perrin TL, Armstrong C.** An institutional outbreak of pneumonitis. III. Histopathology in man and rhesus monkeys in the pneumonitis due to the virus of "Q fever." *Public Health Rep* 1941; 56:1419-1425.
- 8. Janigan DT, Marrie TJ.** An inflammatory pseudotumor of the lung in Q fever pneumonia. *N Engl J Med* 1983; 308:86-87.
- 9. Perin TL.** Histopathologic observations in a fatal case of Q fever. *Arch Pathol* 1949; 47:361-365
- 10. Urso FP.** The pathologic findings in rickettsial pneumonia. *AmJ Clin Pathol.* 1975; 64: 335-342
- 11. Janigan DT, Marrie TJ.** Pathology of Q fever pneumonia, p.162-170. In Q fever, the disease. Marrie TJ 1990; CRC Press.
- 12. Beasley MB, Franks TJ, Galvin JR, et al.** Acute Fibrinous Organizing Pneumonia. A histologic pattern of lung injury and possible variant of diffuse alveolar damage. *Arch Pathol Lab Med.* 2002; 126: 1064-1070.