

COXIELLA BURNETII - IMPLICARE ÎN SINDROMUL DE FATIGABILITATE CRONICĂ. TERAPIE ETIOLOGICĂ.

G. Popescu *, Cristina Popescu **

REZUMAT

Sindromul de fatigabilitate cronică (SFC), entitate clinică contestată în anii '80 are în prezent o individualitate bine stabilită prin criterii de diagnostic relativ stabile și o prevalență deloc neglijabilă în statisticile occidentale. Ponderea mare a SFC catalogate drept idiopatice - peste 60% - a determinat investigarea unor potențiali factori etiopatogenici: imunitari, endocrini, infecțioși. Printre aceștia din urmă s-a numărat și *C. burnetii*, agentul cauzal al febrei Q, a cărei implicare în SFC pare actualmente cert demonstrată. Importanța acestei constatări constă în postularea posibilității terapiei cu viză etiologică pentru un subgrup de pacienți cu SFC.

Cuvinte cheie: sindrom de fatigabilitate cronică, febra Q.

Febra Q este o afecțiune cauzată de *Coxiella burnetii*; descrierea bolii a evoluat spectaculos în ultimele două decenii. Tabloul clinic echivalat pentru multă vreme cu afectarea respiratorie (pneumonie, în majoritatea covârșitoare a cazurilor), a intrat, începând de la mijlocul deceniului '70 într-o perioadă de îmbogățire și de structurare; s-au descris:

a. **Forme de manifestare extrarrespiratorie** - prima dintre acestea a fost cea în care febra nu asociază afectare pulmonară, adesea având alura unui sindrom gripal; ulterior s-au descris endocardită, hepatită ș.a.

b. **Existența unor manifestări dependente de vechimea infecției:**

- febra Q **acută:** febra «izolată», pneumonia, manifestări neurologice, etc.
- febra Q **cronică:** endocardita, infecții vasculare, osteomielita, etc.

Procesul de îmbogățire a spectrului clinic al febrei Q continuă și în prezent, cea mai recentă extensie a acestuia fiind reprezentată de incriminarea *C. burnetii* în geneza sindromului de fatigabilitate cronică.

Sindromul de fatigabilitate cronică (SFC) - valoarea diagnosticului etiologic

Utilitatea demonstrării etiologiei coxiellozice pentru SFC este explicabilă, fiind unul dintre germenii incriminați în geneza sa pentru care există tratament eficient.

Este însă important să tratăm pacienții cu un asemenea sindrom?

Nu a fost întotdeauna evident că această întrebare este una pur retorică; au existat perioade în care asupra acestei entități clinice s-a abătut un con de umbră a cărui intensitate maximă a fost reprezentată de negarea operaționalității sale și considerarea sa drept afecțiune psihică «pură». Atenția acordată acestui sindrom a crescut însă simțitor în ultimii 10 ani, paralel cu adoptarea unor criterii diagnostice de către

ABSTRACT

Coxiella burnetii - Chronic fatigue syndrome

Chronic fatigue syndrome (SFC), clinical situation who was disputed in 80's, has now good criteria of definition beside a high prevalence in western statistics. The high weight of SFC so-called idiopathic - over than 60% - determines the investigation of potential ethio-pathogenic factors: immunes, endocrines, infectious... Among the infectious factors is counts *Coxiella burnetii*, causative agent of Q Fever; the implication of this factor in SFC is now a certainty. The importance of this consists in existence of etiological therapy for a subgroup of patients with SFC.

Key words: Chronic fatigue syndrome, Q Fever.

CDC (1), care au permis o evaluare a sa mai corectă din punct de vedere epidemiologic (**tabelul I**); în plus, abordarea interdisciplinară și, în special aportul psihiatriei a contribuit la delimitarea condiționării fizice, respectiv psihice a unora dintre simptomele cuprinse între aceste criterii.

Tabel I Definiția SFC (conform CDC) și criterii de diagnostic

Criterii majore

1. Oboseală persistentă sau recurentă, invalidantă sau la efort minim, la persoane care nu au mai avut asemenea manifestări, la care repausul la pat este inefficient, iar activitatea profesională se reduce la mai puțin de 50% din cea anterior existentă pentru cel puțin 6 luni.
2. Excluderea unei afecțiuni care ar putea să explice aceste simptome

Criterii minore

● simptome

1. Subfebră sau frisonete
2. Odinofagie
3. Adenopatie dureroasă laterocervicală sau axilară
4. Slăbiciune musculară generalizată inexplicabilă
5. Mialgii
6. Astenie generalizată și prelungită după eforturi de o intensitate care anterior era ușor tolerată
7. Cefalee difuză
8. Artralgie migratorie fără tumefacție sau roșeață articulară
9. Tulburări neuropsihice incluzând:
 - fotofobie

*Dr. Gabriel Popescu, medic primar, asistent universitar, Clinica I de boli infecțioase Coletina, U.M.F. „Carol Davila”, București

**Dr. Cristina Popescu, medic specialist, asistent universitar, Clinica I de boli infecțioase Coletina, U.M.F. „Carol Davila”, București

- scotoame pasagere
- iritabilitate
- confuzie
- dificultăți de gândire
- incapacitate de concentrare
- depresie

10. Tulburări ale somnului

11. Instalare lentă a simptomatologiei (săptămâni)

● **examen fizic**

1. Subfebră

2. Angină eritematoasă

3. Ganglioni limfatici palpabili laterocervical sau axilar.

Diagnostic:

criteriile majore + 6 simptome + 2 semne

sau criteriile majore + 8 simptome

Datele publicate în diverse țări occidentale (majoritatea provenind din SUA și din Japonia) estimează o frecvență maximă a acestui sindrom la adulți, la care prevalența este situată între 0,3 - 3,2% (2 - 4), ceea ce poate da măsura în care eficiența economică este afectată la nivel global, având în vedere că populația țintă este tocmai cea activă profesional; mai mult, costul asistenței medicale a acestor pacienți este ridicat datorită investigațiilor laborioase legate de identificarea unor factori patogeni sau a unor agenți etiologici, așa încât posibilitatea de a trata etiologic un subgrup al bolnavilor cu acest sindrom reduce aceste cheltuieli și diminuează efortul sistemului sanitar.

Febra Q și sindromul de fatigabilitate cronică

Coxiella burnetii nu face parte dintre agenții etiologici clasici incriminați în geneza SFC (Tabel II).

Tabel II Factori incriminați în producerea SFC (după Mandell - (3))

Neuropsihic - neurastenia
Cardiac - sindromul DaCosta
Endocrin - hipoglicemia
Reumatologic - fibromialgia (ulterior entitate distinctă)
Ecologic - plombaj dentar cu amalgam - alergii generalizate
Infecții - Brucella - Herpesvirus 6 - Candida albicans - Borrelia burgdorferi - HTLV II - Enterovirusuri.

Există o corelație febra Q - SFC?

Studiile recente desfășurate în dorința de a diminua ponderea cazurilor de SFC idiopatic (cotată la 56 - 80% din total (4)), au fost în principal canalizate către descrierea modificărilor imunitare și endocrinene care caracterizează acești pacienți precum și către identificarea de noi agenți infecțioși incriminabili în SFC; rolul C. burnetii a putut fi cert probat ca și cauză de SFC, alături de alți germeni: parvovirus B19, borna virus, herpes virus 7 .. (5 - 7).

Argumentele care au sprijinit această afirmație au fost de ordin statistic:

- a. Frecvența ridicată a SFC la pacienții care au avut febră Q.
- b. Frecvența mai mare a infecției cu C. burnetii la pacienții cu SFC în raport cu persoane fără SFC.

a. Prevalența SFC la pacienții cu febră Q

Dificultatea legată de un asemenea studiu derivă din frecvența redusă a cazurilor diagnosticate drept febră Q, în bună măsură și datorită subdiagnosticării acesteia. Au fost însă publicate două statistici:

- o primă serie provine din Marea Britanie, în care se găsește o prevalență a SFC de 42,3% la pacienții ce au avut febră Q în ultimii 5 ani, net superioară prevalenței acestui sindrom în populația generală, anterior amintită (8).
- un al doilea lot de pacienți cu febră Q și SFC a fost publicat în Australia, frecvența acestei manifestări fiind de 63% din totalul celor având febră Q (9).

b. Frecvența infecției cu C. burnetii între pacienții cu SFC

Relevanța unei asemenea statistici este dependentă de prevalența febrei Q în populația generală a regiunii geografice studiate. Un studiu japonez efectuat într-o zonă cu endemie ridicată a febrei Q arată că 1/3 dintre pacienții cu SFC erau infectați cu C. burnetii (reacție PCR pozitivă), față de numai 2,8% din populația generală (10).

Există particularități clinicoevolutive ale SFC din cadrul febrei Q?

Studiile anterior menționate au încercat să surprindă și eventualele particularități ale SFC cu această etiologie. S-au putut individualiza:

- a. **SFC de apariție imediată**, în continuarea infecției acute cu C. burnetii, în a cărui geneză este incriminată o deficiență de imunitate celulară; simptomatologia este net dominată de astenia fizică și de alterarea stării generale, în raport cu discreta afirmare a manifestărilor psihice: depresie, anxietate etc.. Remisia acestuia pare a fi strâns legată de normalizarea imunității celulare (evidențiată prin dispariția anergiei cutanate) (9).
- b. **SFC tardiv**, care apare la 1 - 10 ani de la momentul infecției acute și în care datele de laborator sunt strict superpozabile peste cele din alte forme cronice de manifestare a febrei Q. Simptomatologia este mai severă decât cea din SFC cu alte etiologii, constând în: astenie fizică extrem de severă, transpirații abundente, dispnee, tulburări de vedere.

Implicații terapeutice:

În momentul de față experiența redusă în privința acestor situații clinice nu permite enunțarea unei conduite certe cu viză etiologică; se pot face însă următoarele considerații:

- a. Pentru cazurile de SFC care apar în continuarea infecției acute se poate încerca o terapie mai apropiată de a febrei Q acute: 3 - 4 săptămâni cu doxiciclină (200 mg/zi).
- b. Pentru cazurile cu SFC tardiv instalat, tratamentul recomandabil este cel al febrei Q cronice - cel puțin 1 an de doxiciclină (200 mg/zi), de preferat în asociere cu hidroxiclorochină care îi crește capacitatea bactericidă în interiorul fagolizozomului, consecutiv modificării de pH la acest nivel.

În plus, există cazuri care necesită o terapie imunomodulatorie, antidepresivă... subloturile de pacienți candidați la asemenea măsuri de tratament nefiind încă foarte bine precizate.

Concluzii

1. Coxiella burnetii este foarte probabil cauza unui subgrup dintre SFC considerate anterior «idiopatice».
2. Terapia etiologică eficientă în cazul febrei Q impune studierea posibilității unei asemenea etiologii a SFC, pentru a se putea identifica pacienți cu această afecțiune având șansa unei terapii curative.
3. Valoarea testării implicării C. burnetii în geneza SFC este mult mai mare în regiunile și la grupurile populaționale la care febra Q este mai frecventă.
4. Cercetări ulterioare vor trebui să circumscrie mai exact durata optimă a terapiei etiologice în aceste cazuri.

BIBLIOGRAFIE

1. Holmes G.P., Kaplan J.E. et col.: Chronic fatigue syndrome. A working case definition, in *Ann. Intern. Med.*, vol. 108, 1988, pp. 387 - 389
2. Mawle A.C.: Chronic fatigue syndrome. Review in *Immunological Investigations*, vol. 26, nr. 1 - 2, ian - feb. 1997, pp. 269 - 73
3. Schooley R.T.: Chronic fatigue syndrome, in *Mandell, Douglas & Bennett's: Principles and practice of infectious diseases*, 4th, ed. 1995, pp. 1306 - 1310
4. Jason L.A., Richman J.A. et col.: Politics, science, and the emergence of a new disease. The case of chronic fatigue syndrome in *American Psychologist*, vol. 5, nr.9, sep. 1997, pp. 973 - 83
5. Jacobson S.K., Daly J.S. et col.: Chronic parvovirus B19 infection resulting in chronic fatigue syndrome: case history and review, in *Clinical Infectious Diseases*, vol. 24, nr. 6, iun. 1997, pp. 1048 - 51
6. Nakaya T., Kuratsune H. et col.: Demonstration on Borna disease virus in patients with chronic fatigue syndrome. Review in *Nippon Rinsho - Japanese Journal of Clinical Medicine*, vol. 55, nr. 11, nov. 1997, pp. 3064 - 71
7. Sairenji T., Yamanishi K. et col.: Antibody responses to Epstein-Barr virus, human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 in patients with chronic fatigue syndrome, in *Intervirology* vol. 38, nr. 5, 1995, pp. 269 - 73
8. Ayres J.G., Flint N. et col.: Post-infection fatigue syndrome following Q fever, in *QJM*, vol. 91, nr. 2, feb. 1998, pp. 105 - 23
9. Bennett B.K., Hickie I.B. et col.: The relationship between fatigue, psychological and immunological variables in acute infectious illness, in *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, vol. 32, nr. 2, apr. 1998, pp. 180 - 186
10. Kato K., Arashima Y. et col.: Detection of Coxiella burnetii specific DNA in blood samples from Japanese patients with chronic nonspecific symptoms by nested polymerase chain reaction, in *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, vol. 21, nr. 2, iun. 1998, pp. 139 - 144.