



Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1ª Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario
Rosario - Santa Fe - República Argentina

Seminario Central - Caso n° 255

4 de agosto de 2011

Mujer de 38 años con fiebre de origen desconocido

Presenta: Dra. Valeria Pussetto

Discute: Dr. Rodolfo Navarrete

Coordina: Prof. Dr. Alcides Greca

Editan: Dr. Diego Bértola, Dr. Ramón Ferro y Dr. Roberto Parodi

Presentación del caso clínico

Enfermedad actual: comienza con cuadro de un mes de evolución caracterizado por fiebre de 39 °C, de predominio nocturno, acompañada de escalofríos y sudoración profusa. Del mismo tiempo refiere hiporexia no selectiva con pérdida de peso de 5 Kg., asociado a astenia, artralgias generalizadas y mialgias.

De 15 días previos al ingreso consulta por dicho cuadro, indicándose tratamiento con penicilina intramuscular única dosis. Permanece afebril durante 5 días, con reaparición posterior de registros febriles diarios.

Por dicho cuadro se decide internación.

Antecedentes personales:

- Anginas a repetición.
- Infección urinaria en noviembre de 2010.
- Cuadro de artralgias a los 14 años, realizó tratamiento incompleto con penicilina benzatínica.
- Mastopatía fibroquística.
- Gestas 5, partos 3, abortos 2

Antecedentes familiares:

- Padre con diagnóstico de enfermedad de Chagas.
- Madre con valvulopatía reumática que requirió recambio valvular.

Examen Físico:

Paciente vigil, orientada en tiempo, espacio y persona. Impresiona moderadamente enferma.

Signos vitales: PA: 95/50 mmHg, FC: 90 lpm, FR: 16 rpm, T°: 37.2 °C

Cabeza y cuello: Conjuntivas rosadas, escleras blancas. Pupilas isocóricas reactivas y simétricas. Movimientos oculares extrínsecos completos. Agudeza visual conservada. Puntos sinusales negativos. Orofaringe congestiva sin lesiones. Mucosas húmedas. No se palpan adenopatías.

Tórax: Diámetro anteroposterior normal, sin cicatrices. Mamas: se palpa nódulo en cuadrante superior externo, de 0,5 cm, móvil, indoloro. Secreción serosa por ambos pezones. Sin depresiones.

Ap. cardiovascular: Ruidos normofonéticos. Se ausculta soplo sistólico 2/6 en foco aórtico y mitral. No se ausculta R3 ni R4.

Ap. Respiratorio: Respiración costoabdominal, sin tiraje ni reclutamiento. Vibraciones vocales conservadas. Sonoridad conservada. Murmullo vesicular conservado, sin ruidos agregados.

Abdomen: Plano, ruidos hidroaéreos conservados. Blando, depresible, indoloro. Sin visceromegalias. Timpanismo

conservado. Puño percusión negativa
bilateral.

Miembros: Tono, trofismo, pulsos, fuerza y temperatura conservados. Sin edemas ni adenopatías. **Neurológico:** Funciones superiores conservadas. Signos meníngeos negativos. Pares craneales conservados. Sensibilidad y motilidad activa conservadas. Babinsky negativo bilateral.

Genitales: Vulva e introito sin lesiones, se constata flujo vaginal blanquecino. Cuello uterino eritematoso, movilización lateral y anteroposterior indolora.

Examen proctológico: se observan hemorroides externas.

Laboratorio:

	Ingreso	Día 2
Hemoglobina (g/dL)	11	10
Hematocrito (%)	34	32,9
Leucocitos (cel/mm ³)	17000	18000
Plaquetas (cel/mm ³)	608000	543000
VES (mm / 1 hora)	112	
Glicemia (mg/dL)	94	76
Uremia (mg/dL)	9	13
Creteninemia (mg/dL)	0,5	0,51
Natremia (mEq/L)	140	136
Potasemia (mEq/L)	4,3	3,45
Cloremia (mEq/L)	95	96
Calcemia (mg/dL)	9	
Fosfatemia (mg/dL)	3,2	
Bilirrubinemia (mg/dL)	0,24	0,46
TGO (UI/L)	32	43
TGP (UI/L)	57	60
FAL (UI/L)	435	433
Colinesterasa (UI/L)	5305	4700
GGT (UI/L)	111	131
Amilasa (UI/L)	47	34
LDH (UI/L)	291	246
CPK (UI/L)	15	151

Orina completa: ph 7, densidad 1010. Sedimento: aislados leucocitos y escasas células epiteliales, sin piocitos.

Electrocardiograma: Ritmo sinusal, FC: 100 lpm, AQRS +45°, onda P 0,8 seg, intervalo PR 0,10 seg, QRS 0,20 seg, segmento ST isonivelado.

Radiografía de tórax frente: Índice cardiorácico conservado, no se observan lesiones pleuroparenquimatosas, fondos de saco costofrénicos libres (Imagen 1).

Ecografía abdominal: Hígado, vía biliar, páncreas y riñones sin características patológicas. Se observan en bazo algunas

imágenes puntillares hiperecogénicas con sombra acústica posterior compatibles con calcificaciones.

VDRL: no reactiva.

Serología para Chagas: no reactiva.

Serología para Toxolasmosis: no reactiva.

Laboratorio inmunológico:

- Factor reumatoideo no reactivo.

Procalcitonina: 0,05 ng/ml.

Frotis de sangre periférica: Hematocrito 35%, Glóbulos Blancos 17.000 (neutrófilos 86%, 8% linfocitos), Plaquetas 180.000.

Evolución:

La paciente permanece con registros febriles diarios. Se adopta conducta antibiótica expectante a la espera de resultado de métodos complementarios.

Estudios Pendientes.

- Ecocardiograma.
- Resultados de cultivos bacteriológicos y micológicos (hemocultivos y urocultivo).
- Serología para HIV, VHB y VHC.
- Tac tórax, abdomen y pelvis con contraste.
- Espustos inducidos para TBC.
- Senografía.
- Ecografía transvaginal.
- Serología para Citomegalovirus y Virus Epstein Bar.
- Estudio del hierro.
- FAN
- Reacción de Huddelson.

Imágenes del caso clínico



Radiografía de tórax frente: Índice cardiotorácico conservado, no se observan lesiones pleuroparenquimatosas, fondos de saco costofrénicos libres.

Discusión del caso clínico

Voy a discutir el caso de una mujer de 38 años con fiebre de origen desconocido.

Como objetivos de mi discusión propongo:

- Clasificar al síndrome febril.
- Detectar potenciales pistas diagnósticas.
- Realizar un algoritmo de estudio.
- Establecer una conducta terapéutica.

La paciente consulta por fiebre de 4 semanas de evolución con más de 2 visitas por consultorio externo, y actualmente con más de tres días de internación sin llegar a un diagnóstico etiológico. A principios de la década del 60, Petersdorf y Beeson en base a un estudio observacional de 100 pacientes, definen a la fiebre de origen desconocido (FOD) como todo síndrome febril con más de 38 °C por más de tres semanas y sin diagnóstico luego de una semana de estudio. Tres décadas más tarde, debido al advenimiento de nuevas enfermedades (ej:HIV-SIDA), nuevos tratamientos (inmunomoduladores, agentes biológicos, corticoides) y métodos de diagnóstico más sofisticados, se decide reclasificar a la FOD y dividirla en 4 categorías:

- FOD clásica: Fiebre de más de 38 °C por tres semanas con más de dos consultas ambulatorias o por más de tres días internado sin arribar a un diagnóstico.
- FOD en pacientes HIV
- FOD en pacientes Inmunodeprimidos
- FOD nosocomial

En cuanto a las diferentes etiologías de FOD, clásicamente se las divide en infecciosas, inflamatorias, tumorales y de causa desconocida. En los primeros trabajos a principios de los años 80, las infecciones se imponían como la principal etiología. Con el avance de los métodos diagnósticos estas dejaron de ser la principal causa posiblemente por ser diagnosticadas precozmente, dándole lugar a las patologías inflamatorias. Sin embargo, en publicaciones más recientes estas últimas han sido desplazadas, aumentando la incidencia de FOD de origen incierto o idiopáticas. Un dato no menor, es que estos estudios fueron realizados en países desarrollados. En países en vías de desarrollo, el origen infeccioso sigue siendo la principal causa de FOD, posiblemente debido a la alta incidencia de tuberculosis.

Siguiendo con el análisis del caso clínico en cuestión, considero necesario la búsqueda de potenciales pistas diagnósticas. Estas deben ser recogidas de la anamnesis, examen físico, laboratorio y otros estudios complementarios.

Según algunos estudios, los hallazgos en el examen físico se relacionan directamente con el diagnóstico definitivo en un 59% de los pacientes. Aunque otros trabajos han señalado que el 81 % de las pistas potencialmente diagnósticas resultaron falsas o engañosas. Estos resultados deben ser interpretados con cuidado, ya que el examen físico y anamnesis

deben seguir siendo las herramientas diagnósticas más importantes.

Nuestra paciente presenta las siguientes pistas diagnósticas:

- Fiebre reumática
- Dos abortos
- Lesión en primer molar
- Soplo cardiaco
- Leve anemia
- Leucocitosis
- VES > 100
- GGT - FAL aumentadas
- Calcificaciones en Bazo
- Endometrio engrosado
- Urocultivo: Bacilo Gram negativo no fermentador.
- Hemocultivos: 4 negativos, 1 contaminado, 1 coco-bacilo Gram negativo.

Cabe destacar que el endometrio engrosado informado en TAC es de 11 mm por ecografía transvaginal, tamaño normal en la etapa premenstrual.

El paso siguiente es plantear un algoritmo de estudio. La realización de este debe ser de forma secuencial, siempre guiado por una pista diagnóstica y basado en el riesgo y costo beneficio. En una primera etapa de estudio es necesario realizar un examen físico minucioso, solicitar un laboratorio que incluya hemograma, hepatograma, VES, PCR, realizar una ecografía de abdomen, radiografía de tórax, hemocultivos y urocultivos. Con estos métodos se estima que se diagnostica un 50% de las FOD. Respecto a nuestro paciente, considero que debemos evaluar 5 posibles etiologías:

- Infección urinaria
- Endocarditis infecciosa
- Tuberculosis
- Histoplasmosis

- Absceso periodontógeno

Infeción Urinaria

Esta es una de las principales infecciones en mujeres en edad fértil y aunque poco frecuente, es una causa de FOD. Nuestra pacientes presenta fiebre, náuseas, vómitos y urocultivo positivo. Estos datos nos hacen pensar en una posible pielonefritis no complicada. Pero en contra de este diagnóstico, debemos considerar la ausencia de síntomas urinarios bajos y la ausencia de dolor lumbar o puño percusión (aunque estos pueden no estar presentes necesariamente). Además, es importante remarcar la ausencia de leucocitos en el sedimento urinario. Muchos trabajos han sugerido que la ausencia de leucocitos, asociado al desarrollo de gérmenes en la orina, debe hacer sospechar contaminación de la muestra, obstrucción de la vía urinaria u otra posible etiología. Otro dato que alejaría el diagnóstico de pielonefritis, es la detección en el urocultivo de bacilos no fermentadores de la glucosa. Los agentes más representativos de este grupo son la *pseudomona*

aeruginosa, *acinetobacter spp* y *pseudomona spp*. Estos son saprofitos y generalmente contaminantes en las muestras de urocultivo. Adquieren valor en aquellos pacientes instrumentados, inmunodeprimidos o institucionalizados. En pacientes sin factores de riesgo y sin sedimento alterado en la orina, deben ser evaluado en forma individual ya que en la mayoría de los casos resulta ser contaminante. Por lo cual se recomienda repetir la muestra. Por todo esto, considero que la infección urinaria es un diagnóstico poco probable como causa de la FOD en nuestro paciente.

Si avanzamos hacia una segunda etapa de estudios, es necesario la realización de un nuevo examen físico, TAC de abdomen y tórax, laboratorio inmunológico, PCR para VEB y CMV, ferritina, TSH, y ecocardiograma transtorácico. Estos métodos complementarios fueron realizados, constatándose únicamente calcificaciones en el bazo.

Calcificaciones Esplénicas

Estas son raras hallazgos en los estudios por imagen. Las posibles causas son muy variadas, ya que pueden ser de origen benigno, tumoral (linfoma, hemangiosarcoma, hemangiomas), infeccioso (tuberculosis, histoplasmosis, brucelosis, equinococosis), corresponder a flebolitos, enfermedad de células falciformes o idiopáticas. En radiología es común ante la presencia de calcificaciones esplénicas con sospecha de infección, la sugerencia de distintas etiologías según el número de calcificaciones: si es única indicaría brucelosis, si son menos de 6 tuberculosis y si son más de 6 histoplasmosis.

Cabe destacar que nuestra paciente presenta un patrón de colestasis (FAL y GGT aumentadas) asociada a estas calcificaciones. Esto podría inclinar la balanza hacia patologías sistémicas como linfomas, histoplasmosis y tuberculosis. Sin embargo, considero que son causas alejadas ya que no presenta foco epidemiológico claro ni alteraciones torácicas ni en otros órganos.

Endocarditis Infecciosa

Está es una causa muy frecuente de FOD, junto con los abscesos y la tuberculosis. Dentro de los factores de riesgo nuestra paciente presenta una posible enfermedad cardiaca subyacente y alteraciones estructurales predisponentes en la boca. Los gérmenes más frecuentes en nuestro país son *S. viridans* y el *S aureus*. Para el diagnóstico se utilizan los criterios modificados de DUKE. Estos se dividen en mayores y menores. Dentro de los métodos complementarios se encuentra el ecocardiograma transtorácico el cual tiene un sensibilidad baja (29-69%), pero es de primera elección salvo en pacientes con válvula protésica. En cambio el ecocardiograma

transesofágico (ETE) es mucho más sensible (94-100%). Además permite definir el riesgo de embolismo y es más sensible en la detección de abscesos valvulares. Los hemocultivos pueden ser negativos en un 20% aproximadamente, aumentando la incidencia en casos de administración previa de antibióticos.

Foco Odontógeno

Muchos son los reportes de casos en los que se han asociado a FOD. Generalmente cursan con dolor en la zona afectada con eritema y aumento de la temperatura local. Las posibles causas son los abscesos periodontógeno y la osteomielitis de mandíbula. Las imágenes realizadas en la zona mandibular junto con la falta de signos y síntomas, alejarían a este foco como causa única de FOD en este caso, aunque lo considero como un posible foco productor de bacteriemia.

Siguiendo con el algoritmo de estudio me pregunto si debemos avanzar con una tercera etapa, la cual implicaría métodos diagnósticos invasivos como la eventual realización de biopsia hepática, esplénica, de la arteria temporal, de medula ósea, de ganglio, centellografía y laparoscopia; o bien si debemos esperar a tener resultados definitivos de hemocultivos, ecocardiograma transesofágico, esputo para BAAR y reacción de Huddlenson.

Evaluando el estado de la paciente y la importancia de los estudios pendientes, considero apropiado esperar los resultados.

Como conductas planteo la suspensión de antibióticos y la obtención de nuevos hemocultivos y urocultivo. En el caso que este último sea positivo, comenzaría tratamiento dirigido según antibiograma. Al mismo tiempo, dada la alta sospecha endocarditis infecciosa, realizaría un ETE.

De no llegar a un diagnóstico, evaluaría la necesidad de seguir avanzando con estudios invasivos como son la biopsia hepática, con un rédito diagnóstico de aproximadamente un 16 %, pero con baja probabilidad de efectos adversos.

Bibliografía

1. PETERSDORF RG, BEESON PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1961; 40:1.
2. Jacoby GA, Swartz MN. Fever of undetermined origin. *N Engl J Med* 1973; 289:1407.
3. Kleijn EM, Vandenbroucke JP, van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO). I. A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. The Netherlands FUO Study Group. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76:392.
4. Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41:1187.
5. Miller RF, Hingorami AD, Foley NM. Pyrexia of undetermined origin in patients with human immunodeficiency virus infection and AIDS. *Int J STD AIDS* 1996; 7:170.

6. Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T, et al. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin: the challenge continues. *ArchInternMed* 2003; 163:1033.
7. Zenone T. Fever of unknown origin in adults: evaluation of 144 cases in a non-university hospital. *Scand J InfectDis* 2006; 38:632.
8. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EM, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86:26.
9. Durack DT, Street, AC. Fever of unknown origin: Re-examined and redefined. In: *Current Clinical Topics in Infectious Diseases*, Remington, JS, Swartz, MN (Eds), Blackwell Science, Boston 1991. p. 35.
10. Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 2003; 163:545.
11. Sullivan M, Feinberg J, Bartlett JG. Fever in patients with HIV infection. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10:149.
12. Bissuel F, Leport C, Perronne C, et al. Fever of unknown origin in HIV-infected patients: a critical analysis of a retrospective series of 57 cases. *J InternMed* 1994; 236:529.
13. Benito N, Núñez A, de Górgolas M, et al. Bone marrow biopsy in the diagnosis of fever of unknown origin in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1997; 157:1577.
14. Hirschmann JV. Fever of unknown origin in adults. *ClinInfectDis* 1997; 24:291.
15. Knockaert DC, Mortelmans LA, De Roo MC, Bobbaers HJ. Clinical value of gallium-67 scintigraphy in evaluation of fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 1994; 18:601.
16. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Mudde AH, et al. A prospective multi-centre study of the value of FDG-PET as part of a structured diagnostic protocol in patients with fever of unknown origin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34:694.
17. Knockaert DC, Dujardin KS, Bobbaers HJ. Long-term follow-up of patients with undiagnosed fever of unknown origin. *ArchInternMed* 1996; 156:618.