



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° 198

17 de diciembre de 2009

Mujer de 56 años, con lupus eritematoso sistémico, hipotiroidismo y manifestaciones psiquiátricas

Presenta: Dr. Juan Pablo Trabachino

Discute: Dra. Andrea Sánchez

Coordina: Prof. Dr. Alcides Greca

Editan: Dr. Ramón Ferro y Dr. Roberto Parodi

Presentación del caso clínico

Enfermedad actual:

Comienza 4 meses previos con fiebre, acompañada de pérdida de peso, de aproximadamente 20 kg.

Consulta en otra institución, donde se constata aumento de enzimas hepáticas. Se realizan estudios por imágenes, constatándose lesiones hipodensas hepatoesplénicas.

Inicia tratamiento con itraconazol en forma empírica por empeorar el cuadro.

20 días previos al ingreso presenta una convulsión tónico-clónica generalizada, requiriendo internación en UTI.

Se interna en nuestro hospital para estudio.

Antecedentes personales:

- Linfoma no Hodgkin en 1996, para lo cual realizó quimioterapia, presentando recaídas en 1999, 2004 y 2007.
- A partir de 2008 comenzó tratamiento con rituximab cada 3 meses, que efectuó hasta julio, cuando se suspende por inicio de síndrome febril.
- Dislipemia, en tratamiento higiénico dietético.
- Histerectomía en 1994.
- Neutropenia febril asociada a infección urinaria en 2007.
- Internación en UTI por episodios convulsivos.
- AIT en 2002.
- Fractura patológica vertebral.
- Internación por síndrome ascítico edematoso en noviembre de 2009.

Examen Físico:

- Paciente vigil, orientada en persona y parcialmente en tiempo y espacio.
- Signos vitales: PA 100/60 mmHg, FC 84 lpm, FR 16 cpm, T 36,3°C
- Cabeza y cuello: Conjuntivas pálidas. Escleras blancas, mucosas semihúmedas. Ingurgitación yugular 3/6 con colapso completo.
- Aparato respiratorio: Respiración costoabdominal, sin tiraje ni reclutamiento, murmullo vesicular conservado, sin ruidos agregados.

- Aparato cardiovascular: Ruidos normofonéticos, sin tercer y cuarto ruido; se ausculta soplo sistólico polifocal 3/6.
- Abdomen: Distendido, ruidos hidroaéreos positivos, blando, depresible e indoloro, hígado palpable a 3 cm del reborde costal, bazo palpable a 1 cm.
- Neurológico: Funciones superiores disminuidas, signos meníngeos negativos. Resto sin alteraciones.
- Miembros: Disminución de la fuerza muscular a nivel braquial izquierdo, resto sin alteraciones. No presenta edemas.

Exámenes complementarios:

Laboratorio:

	Ingreso	Día 2	Día 5	Día 10
Hemoglobina (g/dL)	28	25	22	32
Hematocrito (%)	9	8	7	10
Glóbulos Blancos/mm ³	2.970	2.190	1.310	3.480
Plaquetas/mm ³	106.000	193.000	105.000	117.000
Glicemia (mg/dL)	102	57	84	71
Urea (mg/dL)	37	11	17	14
Creatinina (mg/dL)	0,3	0,2	0,2	0,2
Natremia (mEq/L)	133	131	130	132
Kalemia (mEq/L)	4,1	3,7	2,6	4
Bilirrubina total (mg/dL)	1,2			
ASAT (UI/L)	19			19
ALAT (UI/L)	18			10
FA (UI/L)	792			
GGT(UI/L)	208			210
Colinesterasa (UI/L)	901			
Albúmina (g/dL)	2,6			
LDH (UI/L)	586			500
TP (segundos)	14			
KPTT (segundos)	27			
VES (mm/1ª hora)	28			
pH				7,4
pCO ₂ (mmHg)				29
pO ₂ (mmHg)				76
EB				-0,1
HCO ₃ (mmol/L)				22
% saturación Hb				96

Orina completa: amarilla, turbia, pH 5,5, 1020, HB: ++, Hematíes: 3-4 por campo. Leucocitos escasos.

Radiografía de tórax de frente (ver imagen 1): Índice cardiotorácico conservado, sin alteraciones pleuroparenquimatosas.

Electrocardiograma: Ritmo sinusal, FC: 80 lpm, AQRS: +60°; onda P 0,08", intervalo PR: 0,28 segundos, QRS 0,08 segundos, ST isonivelado, intervalo QT: 0,36 segundos.

Extendido de sangre periférica (01/12/09):

- ü Hematocrito: 23%
- ü Glóbulos blancos: 2900/mm³ (Neutrófilos: 72%)
- ü Plaquetas: 280.000/mm³

Extendido de sangre periférica (04/12/09):

- ü Hematocrito: 25%
- ü Glóbulos blancos: 2.400/mm³ (Neutrófilos: 80%)
- ü Plaquetas: 160.000/mm³

Ecografía abdominal (27/11/2009):

Hígado: Estructura heterogénea.

Ascitis moderada.

Vesícula: Paredes finas. Contenido líquido homogéneo. Alitiásica.

Vía biliar: Calibre conservado.

Páncreas: Forma, tamaño, contornos y estructura conservados. No se visualiza dilatación del Conducto de Wirsung.

Bazo: No se observa esplenomegalia, imagen hipocóica de 12mm, de bordes definidos.

Ambos riñones de aspecto normal.

Tomografía abdomen y pelvis con contraste (20/08/09):

- Hígado y bazo heterogéneos, con lesiones hipodensas.
- Aumento del número de ganglios retroperitoneales.
- Líquido libre en fondo de saco de Douglas.

Tomografía de cráneo (07/11/09) (Ver imágenes 2, 3 y 4):

- Áreas hipodensas en regiones temporo-parietales y occipitales bilaterales.

Tomografía de tórax (13/11/09):

- Derrame pleural izquierdo.
- Hígado y bazo de densidad heterogénea.

Tomografía de cráneo con contraste (23/11/09):

- No se visualizan alteraciones densitométricas ni refuerzos patológicos.
- Sistema ventriculocisternal conservado.
- Línea media conservada.

Resonancia magnética de cráneo (12/11/09) (Ver imágenes 5, 6 y 7):

- Imagen de aspecto secuelar isquémica a nivel del tálamo óptico derecho.

- Lesiones secuelares isquémicas en sector temporooccipital izquierdo, temporal derecho y en ambos lóbulos parietales.

Evolución:

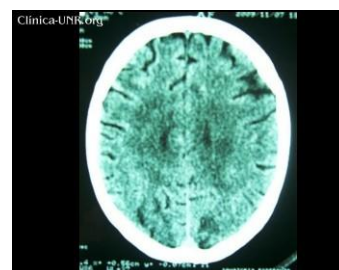
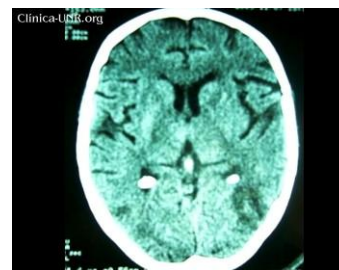
- Repite episodios convulsivos, presentando laboratorio metabólico normal y tomografía de cráneo sin cambios. Se inició tratamiento con carbamacepina.
- Persiste con registros febriles diarios.
- Agrega neutropenia, realizando 10 días de tratamiento con ceftazidima-amikacina, sin mejoría de la fiebre.
- Se realiza videolaparoscopia con toma de biopsia hepática y esplénica con fines diagnósticos.

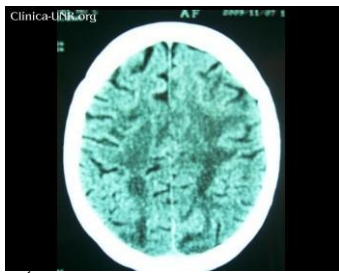
Estudios pendientes:

- Resultado biopsias hepáticas y esplénicas tomadas en videolaparoscopia.
- Resultado biopsia hepática realizada a la paciente en su lugar de origen.

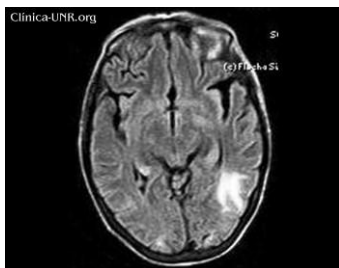
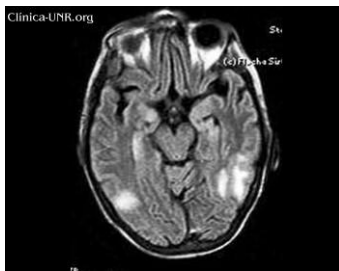


Radiografía de tórax de frente: Índice cardiotorácico conservado, sin alteraciones pleuroparenquimatosas.





TAC cráneo: Áreas hipodensas en regiones temporo-parietales y occipitales bilaterales.



RMI cráneo: Imagen de aspecto secualar isquémica a nivel del tálamo óptico derecho. Lesiones secuales isquémicas en sector temporooccipital izquierdo, temporal derecho y en ambos lóbulos parietales.

Discusión del caso clínico

Discusión Seminario "Paciente de 55 años con antecedente de Linfoma no Hodgkin, internada por síndrome febril y hepaesplenomegalia" 17 de diciembre de 2009

Voy a discutir el caso de una paciente mujer, de 55 años, con antecedente de Linfoma no Hodgkin que consulta por fiebre de cuatro meses de evolución, pérdida de peso (20 kg), lesiones hepatoesplénicas, adenopatías retroperitoneales, bicitopenia, alteración

en analítica: aumento de LDH, FAL, GGT, disminución de colinesterasa y albúmina, convulsiones tónico-clónicas generalizadas.

Quiero aclarar, en relación al cuadro de convulsiones presentado por la paciente, al ingreso a nuestro hospital, que se descartaron causas metabólicas e infecciosas. La paciente presenta el antecedente de haber recibido rituximab para tratamiento de su Linfoma no Hodgkin, esta droga puede producir como efecto adverso leucoencefalopatía posterior reversible, es un cuadro clínico radiológico caracterizado por convulsiones, también pueden presentar cefalea, alteración del estado de conciencia, hipertensión arterial. La fisiopatología no es bien conocida, podría estar involucrado un mecanismo isquémico cerebral entre otros. A nivel imagenológico, presenta imágenes de características similares a la que presenta nuestra paciente. El cuadro se interpretó como tal, no se repitió la administración de rituximab y se inició tratamiento anticonvulsivante. La paciente no volvió a presentar convulsiones.

En relación al cuadro actual, voy a tomar como datos guías la fiebre, la pérdida de peso y las lesiones hepatoesplénicas. Me pregunto si las mismas tienen relación con su Linfoma no Hodgkin o si me encuentro frente a nueva patología.

Metodológicamente voy a tomar como principal dato para estudio de esta paciente a la fiebre, interpretándola como fiebre de origen desconocido.

Fiebre de Origen Desconocido

Se define como temperatura superior a 38,3° C medida en varias ocasiones, con una duración de más de 3 semanas, en la cual no se llega al diagnóstico después de 3 días de estudio del paciente en el hospital, o de una semana de estudio ambulatorio inteligente e invasivo.

Clasificación: clásica, nosocomial, en pacientes neutropénicos, asociada a HIV.

La metodología de estudio de este cuadro, comienza con una exhaustiva anamnesis, indagando sobre viajes, exposición a animales, estados de inmunodepresión, consumo de fármacos. Nuestra paciente presenta un claro estado de inmunodepresión asociado a su patología de base. También se debe indagar sobre la localización de los síntomas. En relación a los estudios complementarios, se debe solicitar al laboratorio hemograma completo, hepatograma, VES, serologías virales, laboratorio inmunológico. Quiero recordar que la paciente presenta como datos positivos anemia, leucopenia, aumento de LDH, FAL, GGT y disminución de colinesterasa y albúmina, con VES levemente aumentada. Se deben realizar estudios microbiológicos, que en nuestra paciente por el momento son negativos, estudios de diagnóstico por imágenes, en este caso en particular se evidenciaron lesiones hepatoesplénicas con aumento de ganglios retroperitoneales. Si no se llega a un diagnóstico con los exámenes antes mencionados, se debe tomar muestra de biopsia de las lesiones sospechosas, como en el caso de nuestra paciente, que se tomó muestra de

biopsia hepática. Las causas de fiebre de origen desconocido son numerosas, entre las más importantes se encuentran:

- Infecciosas: bacterianas, micóticas, virales y parasitarias.
- Neoplásicas: Tanto malignas (hematológicas y tumores sólidos), como algunas neoplasias benignas.
- Inflammatorias no infecciosas: colagenopatías (LES, AR), vasculitis.
- Por fármacos: antibióticos (principalmente betalactámicos), antineoplásicos, AINES.
- Granulomatosas: Sarcoidosis, Enfermedad de Crohn.
- Metabólicas: Insuficiencia suprarrenal, Fiebre Mediterránea Familiar.
- Alteraciones en la termorregulación: central (tumor, ACV), periférica (hipertiroidismo, feocromocitoma).

De las numerosas causas citadas, las tres que se presentan con mayor frecuencia son infecciosas, neoplásicas y enfermedades inflamatorias no infecciosas.

En el contexto de nuestra paciente, voy a plantear como causas más probables:

- Infecciosas: bacterianas y micóticas.
- Neoplásicas: principalmente Linfoma no Hodgkin, ya sea que se trate de una reactivación o de una transformación histológica. O planteo como diagnóstico más alejado, la presencia de una segunda neoplasia.

Dentro de las enfermedades infecciosas bacterianas planteo en primer lugar:

Tuberculosis

Mycobacterium Tuberculosis es la causa más frecuente en humanos. Es la causa infecciosa más frecuente de fiebre de origen desconocido. Se transmite de persona a persona (principalmente por vía aérea). En el adulto, se puede presentar como Tuberculosis postprimaria temprana, reinfección exógena o reactivación endógena. Como formas clínicas presenta: pulmonar (es la más frecuente, generalmente se comprometen los campos pulmonares superiores), extrapulmonar, se presenta en el 15-20% de los casos (pleural, ganglionar, gastrointestinal, genitourinaria, osteoarticular, neurológica). Otra forma de presentación es la tuberculosis miliar, se da sobre todo en huéspedes inmunodeprimidos, la diseminación es hematogena, comprometiendo todos los órganos, los más afectados son hígado y bazo. Clínicamente se presenta con fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna, hiporexia, debilidad. Al laboratorio presenta anemia y leucopenia. A favor de este diagnóstico nuestra paciente presenta: las manifestaciones clínicas, la afectación hepatoesplénica, la anemia y leucopenia. En contra, Radiografía de Tórax sin alteraciones parenquimatosas y exámenes microbiológicos negativos. Lo considero un diagnóstico probable.

Micobacterias atípicas

Se presenta en pacientes con daño pulmonar previo o inmunodeprimidos. La puerta de entrada es respiratoria o digestiva. Como formas clínicas puede presentar una forma cutánea, pulmonar o diseminada, esta última se manifiesta con fiebre, fatiga, hepatoesplenomegalias o adenopatías.

Como datos a favor de este diagnóstico presenta las manifestaciones clínicas, la inmunodepresión y la afectación hepatoesplénica. Como datos en contra, la ausencia de lesiones pulmonares en radiografía de tórax. Lo considero un diagnóstico probable.

Dentro de la etiología micótica voy a plantear:

Histoplasmosis

Producida por Histoplasma Capsulatum. Endémica de nuestra región. Como formas clínicas presenta: asintomática, forma pulmonar, forma diseminada, esta última se da sobre todo en pacientes con algún estado de inmunodepresión, se manifiesta por fiebre, pérdida de peso, sudor nocturno, compromiso de hígado y bazo, también son características las lesiones en piel, anemia y leucopenia. En relación al tratamiento, en las formas leves se indica itraconazol y en las graves anfotericina. Como datos a favor de este diagnóstico presenta las manifestaciones clínicas, la afectación hepatoesplénica, la anemia y leucopenia. Como datos en contra, la ausencia de afectación pulmonar y en piel y los cultivos hasta el momento negativos. Lo considero un diagnóstico probable.

Candidiasis

Producida por hongos del género cándida. Como formas clínicas presenta: mucocutánea, gastrointestinal, pulmonar, urinaria y diseminada, esta última asociada a estados de inmunodepresión, pacientes que presentan hospitalizaciones prolongadas, sometidos a procesos invasivos como catéteres centrales. Se manifiesta por fiebre prolongada, pueden presentar ictericia y hepatoesplenomegalia. Como datos a favor presenta el estado de inmunodepresión, la fiebre y el compromiso hepatoesplénico. Como datos en contra, la ausencia de hospitalización prolongada y de catéteres centrales. Lo considero un diagnóstico probable.

En relación a la etiología neoplásica:

Linfoma no Hodgkin.

Grupo heterogéneo de neoplasias linfoproliferativas. Se clasifican en indolentes (presentan un pronóstico favorable, con una sobrevivencia media de 10 años. Desde el punto de vista histológico, son con mayor frecuencia, linfomas de tipo B foliculares) y agresivos (evolucionan rápidamente a la muerte sin

tratamiento). Histológicamente se utiliza la clasificación REAL modificada por la OMS:

- Linfomas de células B (85%)
- Linfomas de células T (15%)

En relación a las manifestaciones clínicas, se pueden presentar como linfadenopatías, síntomas B (fiebre 38°C, pérdida de peso de más del 10% en los últimos 6 meses) se presentan generalmente en las reactivaciones o en las formas agresivas, estas últimas se presentan frecuentemente como fiebre de origen desconocido.

Con respecto al compromiso hepático, en los linfomas indolentes se observa hepatomegalia difusa, con función hepática preservada. En cambio, en los linfomas agresivos, se presentan discretas masas hepáticas. En el año 2002, se publicó en *European Journal of Cancer*, un trabajo retrospectivo, en el que se estudió la prevalencia, naturaleza y significancia clínica de lesiones hepáticas focales en pacientes con Linfoma no Hodgkin. Se estudiaron 414 pacientes, de los cuales 129 presentaban lesiones a nivel hepático, 76 al comienzo de la enfermedad y 53 durante la evolución de la patología. Al comienzo de la enfermedad: 39% de las lesiones fueron linfomas y 58% fueron lesiones benignas. En cambio, durante la evolución, en su gran mayoría fueron linfomas (74%) y una minoría (15%) pertenecían a otra patología maligna, de este último grupo, los pacientes que presentaron hepatocarcinoma, todos presentaron serología positiva para VHC. El compromiso extranodal, se presenta en mayor porcentaje durante el transcurso de la enfermedad. La infiltración en médula ósea se presenta con mayor frecuencia en linfomas indolentes. Al laboratorio presenta pancitopenia.

Reactivación histológica

Es la evolución de un linfoma indolente a un tipo histológico agresivo.

Se manifiesta por la rápida progresión de adenopatías, aunque estas pueden no presentarse. Los pacientes también presentan infiltración de sitios extranodales, fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna, organomegalia. Al laboratorio: citopenia, o empeoramiento de citopenia ya existente, y aumento de LDH y calcemia. Como vemos un cuadro muy parecido al de nuestra paciente.

Si bien la mayoría de los cuadros de fiebre de origen desconocido en los que no se llega a un diagnóstico son de buen pronóstico, presentando una mortalidad a los 5 años del 4%, este no parece ser el cuadro de nuestra paciente, considero que es una paciente que se encuentra en muy mal estado general.

Concluyo que su cuadro de fiebre, pérdida de peso y lesiones hepatoesplénicas, se encuentran relacionados con su linfoma no Hodgkin, ya sea que se trate de una reactivación o de una transformación histológica. Aunque no puedo descartar que haya una patología infecciosa asociada a su estado de inmunodepresión.

Planteo como conductas realizar tratamiento específico en función de los resultados de anatomía patológica y microbiológicos. Dado el estado general de paciente, siempre considerar que la terapéutica que se instaure no sea más agresiva que la enfermedad, poniendo en primer lugar la calidad de vida de la paciente.

Bibliografía

- 1) Petersdorf, RG, Beeson, PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1961; 40:1.
- 2) Gelfand J, Callahan M. Fever of unknown origin. *Harrison, Principles of Internal Medicine*. 16th Edition, chapter 18, 116-125
- 3) Petersdorf, RG, Beeson, PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1961; 40:1.
- 4) Abbate E, Tuberculosis. *Enfermedades Infecciosas*, Omar Palmieri. Capítulo 43, 296-307
- 5) Raviglione M, O'Brien R, Tuberculosis. *Principles of Internal Medicine*. 16th Edition, chapter 150, 953-966
- 6) Foley, NM, Miller, RF. Tuberculosis and HIV infection: Is the "white plague" up and coming? *J Infect* 1993; 26:39.
- 7) Greenberg, SD, Frager, D, Suster, B, et al. Active pulmonary tuberculosis in patients with AIDS: Spectrum of radiographic findings (including a normal appearance). *Radiology* 1994; 193:115.
- 8) Arnow, PM, Flaherty, JP. Fever of unknown origin. *Lancet* 1997; 350:575.
- 9) Tholcken, CA, Huang, S, Woods, GL. Evaluation of the ESP culture system II for recovery of mycobacterium from blood specimens collected in isolator tubes. *J Clin Microbiol* 1997; 35:2681.
- 10) Fordham von Reyn C, Nontuberculosis Mycobacteria. *Principles of Internal Medicine*. 16th Edition, chapter 152, 972-976
- 11) Bennett J, Histoplasmosis. *Harrison, Principios de Medicina Interna*, 16ª Edición. Capítulo 183, 1308-1309
- 12) Negroni R, Histoplasmosis. *Enfermedades Infecciosas*, Omar Palmieri. Capítulo 55, 376-378
- 13) Negroni R. Candidiasis. *Enfermedades Infecciosas*, Omar Palmieri. Capítulo 54 368-375
- 14) Uranga G, Linfoma no Hodgkin. *Terapéutica clínica*, Battagliotti-Greca. Sección 10, 371-377
- 15) Anderson, T, Chabner, BA, Young, RC, et al. Malignant lymphoma. 1. The histology and staging of 473 patients at the National Cancer Institute. *Cancer* 1982; 50:2699.
- 16) Civardi G.; Vallisa D.; Berte R.; Lazzaro A.; Moroni C.F.; Cavanna L. Focal liver lesions in non-Hodgkin's lymphoma: investigation of their prevalence, clinical significance and the role of Hepatitis C virus infection. *European Journal of Cancer*. Volume 38, Number 18, December 2002, pp. 2382-2387(6)
- 17) Anderson, T, Chabner, BA, Young, RC, et al. Malignant lymphoma. 1. The histology and staging of 473 patients at the National Cancer Institute. *Cancer* 1982; 50:2699.
- 18) McKenna, RW, Bloomfield, CD, Brunning, RD. Nodular lymphoma: Bone marrow and blood manifestations. *Cancer* 1975; 36:428.
- 19) Bastion, Y, Sebban, C, Berger, F, et al. Incidence, predictive factors, and outcome of lymphoma transformation in follicular lymphoma patients. *J Clin Oncol* 1997; 15:1587.
- 20) Montoto, S, Davies, AJ, Matthews, J, et al. Risk and clinical implications of transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25:2426.