

ESTUDI DE CASOS

Varón de 86 años pluripatológico con fiebre de origen desconocido

86 years old multipathological male with fever of unknown origin

Catalina Moyà Salom¹, Anabel Ballester Ballester², María Isabel Fullana Barceló¹, Cristina Gómez Bellvert², Manuel del Río Vizoso³

1. Servicio de Medicina Interna 2. Servicio de Anatomía Patológica 3. Unidad de Hospitalización a Domicilio.
Hospital Universitario Son Espases

Correspondencia

Manuel del Río Vizoso

Unidad de Hospitalización a domicilio, Planta 0, modulo F.

Hospital Universitario Son Espases - Carretera de Valldemossa, 79

07010 - Palma de Mallorca

Recibido: 22 - III - 2016

Aceptado: 30 - V - 2016

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.31.03.45

Resumen

Se trata de un varón de 86 años, pluripatológico, que ingresó en nuestro hospital por fiebre de origen desconocido. Durante el ingreso presentó infección urinaria por *Enterococcus faecalis* que fue tratada correctamente pero persistiendo la fiebre con anemia y trombopenia progresivas, lesiones esplénicas y derrame pleural. Sufrió deterioro rápidamente progresivo, decidiendo tratamiento paliativo y estudio necrópsico.

Palabras clave: fiebre, origen desconocido, derrame pleural, lesiones esplénicas

Abstract

This is the case of an 86 years old multipathological male admitted to our hospital because of fever of unknown origin. He was diagnosed of urinary tract infection by *Enterococcus faecalis* and received right antibiotic, but the fever didn't disappear and presented anemia and thrombocytopenia with splenic lesions and pleural effusion in the computerized scan. He got worse quickly and his doctors decided palliative care and necropsy.

Keywords: fever, unknown origin, pleural effusion, splenic lesions

Caso clínico

Varón de 86 años que acude por fiebre. No alergias ni hábitos tóxicos; Barthel 75 puntos los 3 meses previos y 30 puntos al ingreso. Hipertensión arterial bien controlada, diabetes mellitus sin tratamiento, portador de marcapasos por bloqueo auriculoventricular de segundo grado, fibrilación auricular anticoagulada, enfermedad cerebrovascular crónica e hiperplasia benigna de próstata. Ingreso reciente por infección de tracto urinario por *Staphylococcus aureus* con retención aguda de orina que precisó sondaje vesical y tratamiento con cotrimoxazol al alta. Ingresa tras un mes por fiebre de 4 días de evolución y desorientación. Hemodinámicamente estable al ingreso y exploración física sin alteraciones.

En la analítica de urgencias y radiografía de tórax no se observaron alteraciones; leucocitosis en sedimento de orina iniciándose tratamiento empírico (ceftriaxona). En urocultivo se aisló *Enterococcus faecalis* con hemocultivos negativos y se desescaló antibiótico (ampicilina). Al ingreso presentaba hemoglobina 11.10 g/dl, plaquetas 178.000, tiempo de protrombina 50%, creatinina 1.16

mg/dl, GGT 125 U/L, fosfatasa alcalina 373 U/L, Albúmina 26.2 g/l, proteínas totales 62.5 g/l, PCR 17.56 mg/dl, PSA total 4.04 mg/dl, resto anodino.

Al séptimo día persistía *Enterococcus faecalis* en urocultivo, fiebre y hemocultivos negativos. Un TC tóraco-abdomino-pélvico evidenció bazo de tamaño normal con tres lesiones hipodensas periféricas triangulares, discreto derrame pleural bilateral y mínima cantidad de líquido libre. Resto sin interés. La radiografía de tórax del día 15 presentaba ligero ensanchamiento mediastínico. El día 20 se auscultó soplo sistólico aórtico y se amplió cobertura antibiótica (ceftriaxona, levofloxacino y ampicilina). Ecocardiograma transtorácico mostró moderada regurgitación aórtica con presiones pulmonares elevadas, sin vegetaciones. Hemocultivos de larga incubación negativos, así como serologías para *Chlamydia pneumoniae*, *Coxiella*, *Bartonella*, *Brucella*, *Mycoplasma pneumoniae*. Ante la persistencia de fiebre se amplió espectro antibiótico (vancomicina, doxiciclina y ampicilina). A nivel analítico presentó anemia progresiva, plaqueto-

penia, GGT 523 U/L y fosfatasa alcalina 1236 U/L con reactantes de fase aguda elevados. Presentó edema de miembros superiores y episodio de broncoaspiración, decidiéndose tratamiento conservador y medidas de confort, con posterior fallecimiento.

Discusión

Dentro de las causas de fiebre de origen desconocido en ancianos podemos encontrar múltiples patologías como se puede observar en la **tabla I**, pero en la mayoría de series de casos, casi el 50% de las etiologías están entre tuberculosis, neoplasias y vasculitis¹.

En nuestro caso el dato analítico principal es la colestasis disociada que se produce en múltiples patologías como se puede ver en la **tabla II**. Por el tiempo de evolución de la colestasis disociada, la historia clínica, la presencia de fiebre y el desenlace fatal las causas más probables serían las neoplasias, las inflamatorias y las infecciosas.

El hallazgo radiológico principal son las LOES esplénicas, siendo la descripción altamente compatible con infartos esplénicos². Dentro de sus causas encontramos las patologías embolígenas, como la fibrilación auricular y la endocarditis, la arterioesclerosis, vasculitis, hipertensión portal y estados de hipercoagulabilidad, como las neoplasias.

1. Causas infecciosas

Las infecciones que se asocian a colestasis disociada pueden ser muy diversas pero por los datos clínicos del caso, la epidemiología y prevalencia, las más probables serían los abscesos hepáticos y las infecciones que ocasionan granulomatosis hepática: tuberculosis, fiebre Q, brucelosis y bartonelosis.

En cuanto a los abscesos hepáticos, destacar la posibilidad de émbolos sépticos procedentes de una endocarditis infecciosa que disemine afectando hígado y bazo. Durante el ingreso se describe un soplo sistólico aórtico de nueva aparición y el paciente ha tenido además infecciones urinarias por *S. aureus* y *E. faecalis*, microorganismos frecuentemente asociados a endocarditis. En contra tenemos hemocultivos negativos, pero en un 2-5% de los casos pueden serlo³, habiendo patógenos que cursan clásicamente con hemocultivos negativos. La frecuencia aumenta si ha recibido antibióticos previamente, como en nuestro caso. Otro dato en contra es la ausencia de mejoría con todos los antibióticos adecuados que recibe y que disponemos de un ecocardiograma transtorácico que no visualiza vegetaciones, aunque precisaríamos de un transesofágico para descartarlo completamente.

La tuberculosis es la principal causa de fiebre de origen desconocido de etiología infecciosa y cursa de forma subaguda⁴. Se trataría de una tuberculosis miliar con afectación hepatoesplénica y podría ser responsable de la clínica respiratoria que presenta el paciente. A nivel hepático cursa con granulomas hepáticos que producen colestasis disociada⁵. Esta opción explicaría la no mejoría con múltiples antibióticos. En contra tendríamos que la tuberculosis diseminada es improbable en pacientes inmunocompetentes, aunque no podemos asegurar que nuestro paciente lo fuera. Por otra parte, la afectación hepática como elemento inicial de una enfermedad tuberculosa es muy poco frecuente⁶. Otros datos en contra serían una TAC abdominal sin LOES hepáticas, hepatomegalia ni adenopatías abdominales, así como una radiografía de tórax normal al ingreso.

La fiebre Q produce afectación hepática con mucha frecuencia, pudiendo ocasionar colestasis disociada y clíni-

Tabla I: Fiebre de origen desconocido en pacientes ancianos

ENFERMEDADES INFLAMATORIAS	NEOPLASIAS
Arteritis de células gigantes	Linfoma
Polimialgia reumática	Leucemia
Poliarteritis nodosa	Carcinoma células renales
Enfermedad de Still del Adulto	Hepatocarcinoma o metástasis hepáticas
Granulomatosis de Wegener	Carcinoma colorrectal
Arteritis de Takayasu	Mixoma auricular
Sarcoidosis	Enfermedad de Castleman
Enfermedad inflamatoria intestinal	Mieloma múltiple
INFECCIONES	FIEBRE RELACIONADA CON FÁRMACOS
Tuberculosis	
Endocarditis	
Abcesos	ENDOCRINOMETABÓLICAS
Infecciones víricas: CMV, VEB	Hipertiroidismo
Osteomielitis	Feocromocitoma
Brucelosis	
Bartonelosis	MISCELÁNEA
Fiebre Q	Tromboembolismo pulmonar
Enf. Lyme	Pseudotumor inflamatorio
Leishmania	Fiebre mediterránea familiar

ca pulmonar en forma de neumonía atípica⁷. Las formas crónicas suelen manifestarse en forma de endocarditis con hemocultivos negativos, pudiendo ser una endocarditis por *Coxiella* la patología responsable del cuadro del paciente. En contra tendríamos una serología negativa y la ausencia de mejoría a pesar de tratamiento con doxiciclina.

La brucelosis y bartonelosis pueden producir afectación hepatoesplénica y colestasis disociada⁸. En contra tenemos serologías negativas, ausencia de mejoría con antiboterapia y que son enfermedades con curso habitualmente benigno.

2. Causas neoplásicas

Las neoplasias hematológicas son las que ocasionan fiebre de origen desconocido con más frecuencia seguidas de las metástasis hepáticas⁴.

Dentro de las neoplasias hematológicas, la leucemia es poco probable teniendo en cuenta el hemograma. El linfoma es una causa prevalente de fiebre sin foco en pacientes ancianos y puede ocasionar afectación hepatoes-

plénica⁹. Cuando hay afectación hepática es constante la colestasis disociada y en las pruebas de imagen puede no detectarse la invasión linfomatosa dado su carácter infiltrante¹⁰. El bazo puede estar afectado a pesar de apariencia radiológica normal, siendo posible encontrar infartos como lesiones secundarias^{2, 10}. La esplenomegalia es común pero poco específica¹⁰. A pesar de que el linfoma sería una opción probable en este caso, echaríamos en falta mayor expresividad radiológica así como adenopatías periféricas y abdominales.

Las metástasis hepáticas y el hepatocarcinoma son varias de las principales causas de fiebre sin foco y de colestasis disociada. Esta opción encajaría con la afectación hepática inicial predominante; sin embargo la ausencia de datos sospechosos en las pruebas de imagen lo hace poco probable.

3. Causas inflamatorias

Dentro de la patología inflamatoria, las vasculitis son la principal causa de fiebre de origen desconocido en pacientes ancianos⁹. Sería una opción a valorar por los resultados microbiológicos negativos, la no mejoría con antiboterapia y la ausencia de clara neoplasia en el TAC. Sin embargo, la clínica no es compatible por la falta de afectación renal y pulmonar típicas y por ser la afectación hepática muy poco frecuente.

La sarcoidosis debe considerarse por su asociación a fiebre de origen desconocido y su típica afectación hepatoesplénica con colestasis disociada y también afectación pulmonar¹¹. En contra tendríamos que no es la edad típica de presentación y sobre todo que se trata de una enfermedad con curso benigno y autolimitada.

En resumen, la patología responsable es una enfermedad multisistémica, cursa con fiebre y de forma subaguda con 3 meses de deterioro clínico y colestasis disociada, produce afectación hepática difusa y puede evolucionar de manera fatal como en este caso. Las opciones más probables serían un síndrome linfoproliferativo, seguido de una endocarditis subaguda o una tuberculosis diseminada.

Necropsia

El estudio necrópsico mostró un hígado de peso levemente disminuido (1320g), de consistencia friable y superficie de corte micronodular difusa (**Figura 1**). A nivel microscópico se observó una arquitectura alterada con extensa necrosis de hepatocitos y pequeños nódulos, distribuidos de forma generalizada (**Figura 2**), constituidos por células de Reed-Sternberg pleomórficas en un fondo inflamatorio no neoplásico de escasos linfocitos pequeños y eosinófilos (**Figura 3**). No se observaron signos de enfermedad hepática crónica ni fibrosis.

Tabla II: Colestasis disociada

1. NEOPLASIAS
METÁSTASIS HEPÁTICAS SD. LINFOPROLIFERATIVO HEPATOCARCINOMA
2. ENF. VIA BILIAR
CIRROSIS BILIAR PRIMARIA COLAGNITIS ESCLEROSANTE ¹ ARIA COLEDOCOLITIASIS PARCIAL
3. HEPATOPATIA
HEPATITIS AUTOINMUNE ENF. WILSON HEMOCROMATOSIS
4. INFLAMATORIAS
SARCOIDOSIS VACULITIS ENF. DE CROHN
5. INFECCIOSAS
ABSCESO BACTERIANO TUBERCULOSIS FIEBRE Q BRUCELOSIS BARTONELOSIS TULAREMIA SALMONELLA SÍFILIS HISTOPLASMOSIS TOXOPLASMOSIS LEISHMANIASIS
6. FÁRMACOS
7. MISCELÁNEA
AMILOIDOSIS HISTIOCITOSIS X

En los ganglios linfáticos y en el bazo la arquitectura estaba completamente borrada por la presencia de una infiltración neoplásica difusa, de las mismas característi-

Figura 1: Aspecto macroscópico del hígado. Superficie de corte con patrón micronodular difuso



Figura 2: Hígado. Infiltración neoplásica de patrón micronodular (H&E 200x).

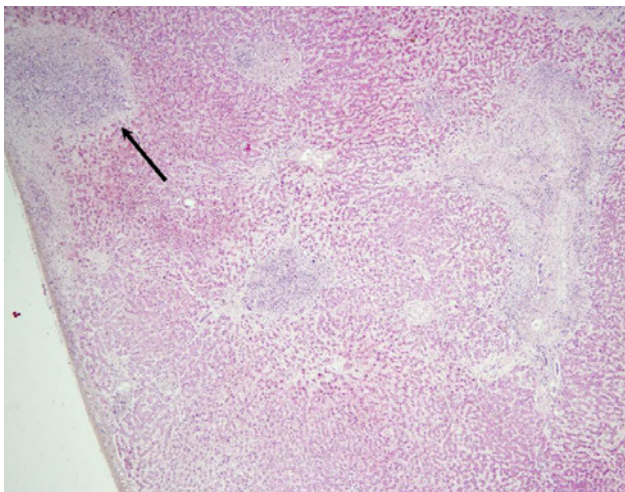
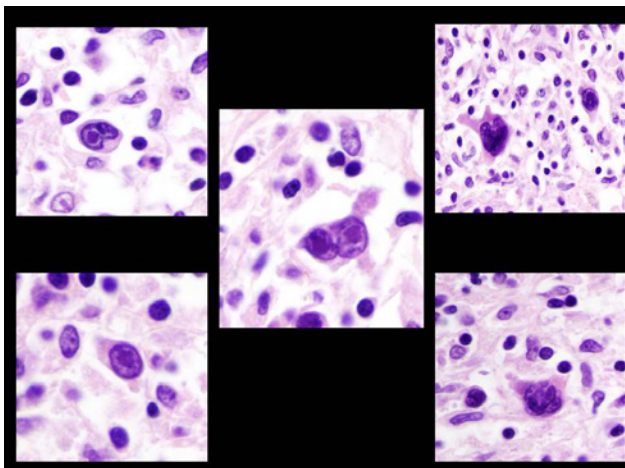


Figura 4: Ganglio linfático mediastínico. Células de Reed-Sternberg pleomórficas (H&E 600x).



cas que la descrita en el hígado, con abundantes células de Reed-Sternberg pleomórficas, (**Figura 4**). Además, el bazo presentó un área de infarto de 30mm de origen neoplásico. La médula ósea estaba ocupada, de manera intersticial, por la infiltración neoplásica. La población hematopoyética habitual era normocelular.

El perfil inmunohistoquímico de las células atípicas fue positivo para CD15, CD30 y negativo para CD45, CD20 y CD3. La hibridación in situ para el virus de Epstein Barr (EBER) fue positiva (**Figura 5**).

En conclusión, la necropsia puso de manifiesto un linfoma de Hodgkin clásico tipo depleción linfocitaria con afectación de ganglios linfáticos mediastinales periaórticos e infiltración hepática, esplénica y de la médula ósea.

Ante los hallazgos clínico-patológicos se concluyó que la insuficiencia hepática aguda fue secundaria a la infiltración neoplásica por un linfoma de Hodgkin.

Figura 3: Hígado. Célula de Reed-Sternberg (flecha) en un fondo inflamatorio no neoplásico (H&E 400x).

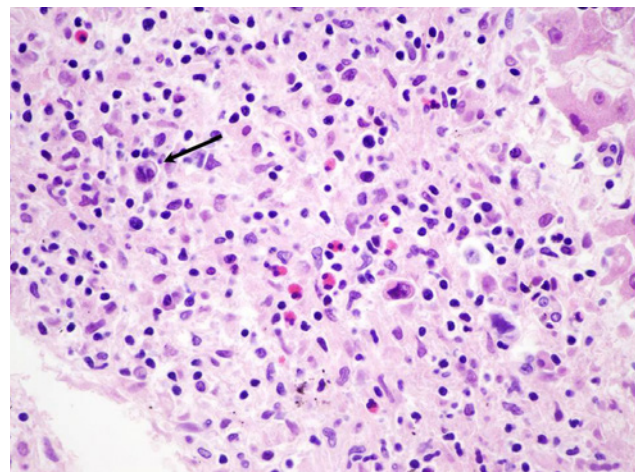
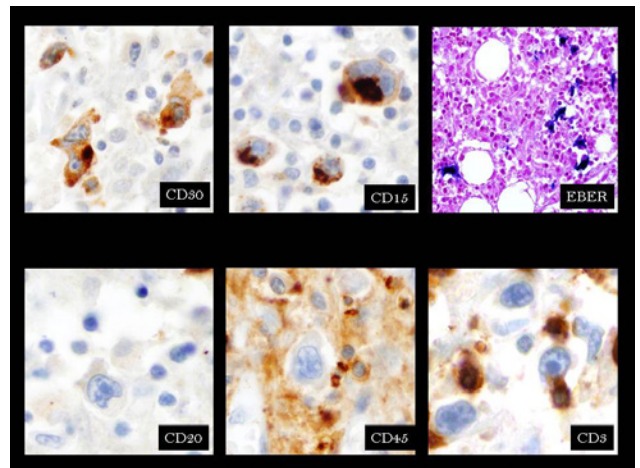


Figura 5: Inmunohistoquímica: células neoplásicas positivas para CD15, CD30 y negativas para CD45, CD20 y CD3. Hibridación in situ positiva para virus de Epstein Barr.



Discusión

La insuficiencia hepática aguda (IHA) es el resultado de una amplia variedad de causas siendo las más frecuentes las hepatitis virales y las inducidas por tóxicos y fármacos¹². La IHA también se ha descrito en pacientes con infiltración masiva del hígado secundaria a infiltración neoplásica (0,44%)^{13, 14, 15} siendo las neoplasias hematológicas las más frecuentes, incluyendo al linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, leucemia e histiocitosis maligna. Otros tumores implicados menos frecuentes son mama, pulmón y melanoma^{16, 17}.

Aunque la infiltración hepática por linfoma de Hodgkin ocurre de forma habitual en el contexto de la enferme-

dad, tanto en el momento del diagnóstico (15%) y de su evolución (30%)⁵, como en el estudio postmortem (>60%)¹⁸, la IHA es poco frecuente durante la enfermedad y excepcional como primera manifestación de la misma (0,07%).

Los mecanismos implicados en la IHA incluyen la necrosis de los ductos biliares intrahepáticos, la necrosis de los hepatocitos y la hipoxia y acidosis láctica por infiltración neoplásica del árbol biliar, del parénquima hepático y de los sinusoides respectivamente¹⁹.

La infiltración neoplásica puede ser nodular, objetivándose en las pruebas de imagen, o difusa y pasar desapercibida en la tomografía computada como ocurrió en nuestro caso.

Bibliografía

- Zenone T. Fever of unknown origin in adults: evaluation of 144 cases in a non-university hospital. *Scand J Infect Dis* 2006; 38:632
- Larrañaga N, Espil G, Oyazún A, De Salazar A, Kozima S. No nos olvidemos del bazo: el órgano huérfano. *Rev Argent Radiol.* 2014; 78 (4):206-17
- Sánchez-Recalde A, Maté I, López E, Yebra M, Merino JL, et al. Endocarditis por *Coxiella burnetii*: evolución a largo plazo de 20 pacientes. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 940-6
- Cunha B. Fever of unknown origin clinical overview of classic and current concepts. *Infect Dis Clin N Am* 21(2007) 867-915.
- Akhan O, Pringot J. Imaging of abdominal tuberculosis. *Eur Radiol.* 2002; 12(2):312-23.
- García Cuervo D, Acosta Piedra Y, Bandera Rodríguez O, Testar de Amas J, Jiménez Álvarez A. Hepatitis granulomatosa en paciente con tuberculosis miliar: presentación de un caso. *Rev Med Electron [Internet].* 2014 Ene-Feb
- Casafont Morencos F, Puente A, Pons Romero F. Infecciones bacterianas y parasitarias del hígado. *Medicine.* 2008; 10 (9):563-9
- Diago Madrid M, Huguet Malavés JM. Enfermedades hepáticas infecciosas. *GH continuada.* Septiembre-octubre 2006. vol. 5 nº 5
- Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 1993 Nov; 41(11):1187-92.
- Baumhoer D, Tzankov A, Dimhofer S, Tornillo L, Terracciano LM. Patterns of liver infiltration in lymphoproliferative disease. *Histopathology.* 2008 Jul; 53(1):81-90
- Gezer NS, Başara I, Altay C, Harman M, Rocher L, Karabulut N, et al. Abdominal sarcoidosis: cross-sectional imaging findings. *Diagn In-terv Radiol.* 2015 Mar-Apr; 21(2): 111-7.
- Vardareli E, Dündar E, Aslan V, Gülbas Z. Acute Liver Failure due to Hodgkin's Lymphoma. *Med Princ Pract* 2004;13:372-4
- Rowbotham D, Wendon J, Willians R. Acute liver failure secondary to hepatic infiltration: a single centre experience of 18 cases. *Gut* 1998;42:576-80
- Ortín X, Rodríguez-Luaces M, Bosch R, Lejeune M, Font L. Acute liver failure as the first manifestation of very late relapsing of Hodgkin's disease. *Hematol Rep* 2010; 2:e5
- Karmacharya P, Bhandari N, Aryal MR, Pandit AA, Pathak R, et al. Before it crumbles: Fulminant Hepatic Failure secondary to Hodgkin's Lymphoma. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2014;4:25821
- Tomero C, Laparra E, Jiménez A, Ricart C, Pastor A, et al. Insuficiencia hepática aguda y enfermedad de Hodgkin. *An Med Interna* 1998;15:654-5
- Shehab TM, Kaminski MS, Lok AA. Acute Liver Failure Due to Hepatic Involvement by Hematologic Malignancy. *Dig Dis and Sci* 1997;42: 1400-5
- Thompson DR, Faust TW, Stone MJ, Polter DE. Hepatic Failure as the Presenting Manifestation of Malignant Lymphoma. *Clin Lymphoma* 2001;2:123-8
- Woolf GM, Petrovic LM, Rojter SE, Villamil FG, Makowka L, et al. Acute Liver Failure Due to Lymphoma. *Dig Dis and Sci* 1994;39 (6):1351-8