

ASSOCIACIO CATALANA DE MEDICINA INTERNA.

FEBRES D'ORIGEN DESCONEGUT

J. M. PUIGDOLLERS

INTRODUCCIÓ. — Redactar una posada a punt i revisar l'experiència personal sobre aquest tema no és una cosa fàcil. Però ens hi hem engatjat perquè creiem que té molt d'interès i una gran transcendència pràctica.

Certament, només cal considerar tres aspectes del problema per a comprendre això que acabem de dir:

El pacient amb febre prolongada, que no arriba a ésser diagnosticat i tractat correctament, constitueix un risc i una preocupació per al pacient mateix i per a l'ambient familiar que l'envolta. I això és amb molta freqüència més anginosos que no pas qualsevol altra malaltia, potser més greu, però l'evolució de la qual és coneguda.

La problemàtica econòmica d'aquests malalts és conspícua, tant a nivell familiar com hospitalari, per tal com els exàmens, visites, controls radiològics, rotació mèdica, etc., es repeteixen i prolonguen d'una manera desesperant, sense comptar la simple despesa d'estada hospitalària capaç de desnivellar qualsevol pressupost.

Finalment, la febre d'origen desconegut té un interès nosològic considerable per al clínic internista, que veu en aquesta mena de pacients el refugi o reducte al qual el va confinant la proliferació contínua d'especialitats i de subespecialitats. Ací precisament és on el clínic experimentat, coneixedor de la patologia interna, pot fer llum, amb la seva visió integral del pacient, sobre microsímtomes que el super-especialista no hauria sabut valorar.

DEFINICIÓ. — Seguint les idees de PETERSDORF i BEESON, ens sembla fonamental de distingir conceptualment la febre d'origen desconegut (FUO, «feber unknow origin») i les febrícules o distèrmies.

La *febrícula* o *distèrmia* és una elevació tèrmica que no arriba als 38°, sol ésser contínua i afecta poc l'estat general. N'hem comentat la

patogènia i l'etiologia en un altre treball referent a les distèrmies o febres d'origen diencefàlic.

La febrícula —avui no tan freqüent— representava abans la somatització en forma de distèrmia de l'ansietat o temor de patir una tuberculosi incurable.

Avui sembla que les somatitzacions van més aviat cap a les precordiàlgies del possible infart o als dolors difusos pseudo-cancerosos.

L'autèntica *febre d'origen desconegut* pot ésser definida d'una manera convencional pels paràmetres següents:

Dura més de tres setmanes.

És superior als 38°.

Les exploracions i anàlisis complementàries *habituals* no han permès d'arribar a un diagnòstic concret.

És útil de comentar aquests tres paràmetres a fi de matisar-los en llur sentit correcte.

El termini de tres setmanes és completament arbitrari, i pot ésser restringit o ampliat segons la rapidesa i la coordinació dels serveis auxiliars a cada centre hospitalari, que poden influir en la recepció de les anàlisis.

Però aquest termini mira més aviat cap a l'evolutivitat del mal.

Evidentment, processos vírics d'evolució fugaç que cedeixen espontàniament abans de tres setmanes no poden ésser inclosos dins una febre d'origen desconegut encara que el diagnòstic concret d'aquell cas no hagi pogut ésser dut a terme amb tota l'exactitud desitjada, en ésser requerits estudis immunològics i virològics sense interès pràctic. Els metges de capçalera coneixen molt bé aquest grup de síndromes febrils que amb les etiquetes més variables i sempre de cara a justificar l'ambient familiar passen sense altres complicacions ni problemes.

El fet que la temperatura oscilli per damunt de 38°, serveix per a descartar quadres distèrmics o febriculars que no pertanyen a aquest capítol, bé que l'etiologia de nombroses febrícules és superposable a les de les febres d'origen desconegut.

En el tercer apartat convé de comentar allò que hom entén per *exploracions habituals*, per tal com això està relacionat amb la riquesa de mitjans del centre hospitalari, i també amb l'agilitat coordinadora de serveis.

Evidentment, un examen d'esputs o bé una seroaglutinació per a salmonelles és un examen habitual, i per manca d'aquests exàmens no pot ésser qualificada de desconeguda una tuberculosi pulmonar o una tifoide, sinó d'estudiada insuficientment. Per contra, una angiografia renal selectiva o bé un estudi immunològic particular no és un examen de *rutina* o habitual.

Això ens mena a exposar que tot estudi de febre d'origen desconegut té uns *protocols* que arrenquen de les *exploracions i anàlisis* de

rutina, i que segueixen després unes pautes més complexes i encaminades vers uns diagnòstics concrets.

Finalment, des del punt de vista *evolutiu*, tota febre d'origen desconegut por deixar d'ésser-ho per tres mecanismes:

1. Els exàmens més simples es fan positius al cap d'unes setmanes, o bé els estudis més detallats descobreixen la malaltia. El darrer examen definitiu, però dissortadament inútil per al malalt, pot ésser la necròpsia que aclareix tots els dubtes.

2. El pacient es cura espontàniament, i el clínic resta sense diagnòstic.

3. El pacient mor, i ni la necròpsia no ens pot aclarir el problema que ha acabat d'una manera tan desagradable.

REVISIÓ HISTÒRICA. — El problema de les febres ha estat objecte de preocupació i d'estudi. Des del Corpus Hippocraticum, passant pels clàssics medievals, fins al final del segle passat, les febres eren el cavall de batalla dels clínics.

Els quadres clínics eren identificats, però l'etiologia bacteriana —època pre-bacteriològica— restava en suspens.

A mesura que avançaven els procediments diagnòstics, i especialment els coneixements bacteriològics i epidemiològics, nombrosos quadres febrils foren etiquetats amb exactitud.

Però després, a les febres infeccioses, foren afegides febres d'altres orígens, i la síndrome que ens ocupa, mentre s'aclaria d'una banda, es complicava d'una altra en sorgir noves entitats no infeccioses capaces de cursar amb síndrome febril.

En revisar la literatura trobem una sèrie de treballs importants que arrenquen de KINTER i ROWNTREE (1934). Pràcticament a partir d'aquell moment, cada 2 o 3 anys apareix publicat un treball bàsic sobre el problema, tal com podem veure a la llista que exposem a continuació:

1.	KINTER i ROWNTREE	1934
2.	HAMMAN i WAINWRIGHT	1936
3.	ALBRECHT	1950
4.	BLESON	1951
5.	HOFER	1951
6.	BOTTIGER	1953
7.	KEEJER i LEARD	1955
8.	BENNET	1956
9.	HAND	1958
10.	GERACI, WEED, NICHOLS	1959
11.	PETERSDORF i BLESON	1961
12.	SHEON i VAN OMMEN	1963

13.	BONDI i COHN	1965
14.	DELLER i RUSELL	1967
15.	BAKER, TUMULTY, SCHELLEY	1969
16.	MOLAVI, WEINSTEIN	1970
17.	DEAL	1971
18.	JACOBI i SCHWARTZ	1973
19.	GILSANZ	1974

FREQÜÈNCIA. — Sobre la incidència de febres d'origen desconegut en el context general de malalties febrils o bé d'ingressos en un centre hospitalari, és molt difícil d'arribar a conclusions i valoracions útils.

En efecte, si l'estadística abraça un període molt dilatat d'anys, la mostra no és homogènia per tal com els avenços en els procediments diagnòstics treuen valor als pacients estudiats durant els primers anys, els casos dels quals haurien estat potser aclarits amb tècniques més modernes.

La comparació entre estadístiques de diversos autors tampoc no és valorable si tenim en compte la diversitat de criteris definidors i les capacitats tècniques de cada grup.

Tanmateix, la impressió general és que en tot Servei de Medicina hi ha habitualment hospitalitzats diversos casos amb febre d'origen desconegut, els quals són solucionats progressivament amb el temps o bé amb estudis més profunds.

En una revisió de 18.000 històries que comprenen desde de l'any 1965 fins al 1975, hem descobert 68 casos que durant llur estada hospitalària foren etiquetats durant unes setmanes com de febre d'origen desconegut, un percentatge dels quals casos fou posteriorment solucionat.

Sèries de casos estudiats

JACOBI, SCHWARTZ	128
GERACI	70
PETERSDORF	100
DELLER	110
SHEON	60
KINTER	100
GILSANZ	29
Nosaltres	68
(en 1974-75, 15 casos)	

Per tal d'obviar l'inconvenient d'una sèrie de casos estudiats d'una manera no uniforme, hem preferit de centrar-nos en una casuística de 15 casos que han estat vistos en el curs 1974-75.

El diagnòstic, la metòdica i l'interval necessari per a arribar al diagnòstic són indicats en el quadre adjunt:

	<i>Diagnòstic</i>	<i>Metòdica</i>	<i>Interval</i>
Cas 1	Lupus eritematós	Cèl·lules, L.E.	4 setmanes
Cas 2	Febre per penicil·lina	Supressió medicaments	2 setmanes
Cas 3	Bronquièctasi	Broncografia	1 any
Cas 4	Sarcoma de Hodgkin	Biòpsia. Laparotomia exploradora	3 mesos
Cas 5	Limfangièctasi intestinal, nefrosi	Biòpsia	2 mesos
Cas 6	Hepatitis crònica	Biòpsia	3 mesos
Cas 7	Tumor tiroglòssic	Biòpsia	2 mesos
Cas 8	Síndrome impregnació tuberculina	Mantoux	2 mesos
Cas 9	Embòlia pulmonar	Ràdio tòrax flebograpia	2 mesos
Cas 10	Pielonefritis	Urinocultiu ex-juvantibus	2 mesos
Cas 11	Pielonefritis	Urinocultiu	6 mesos
Cas 12	Sèpsia estreptocòccica	Hemocultiu	1 mes
Cas 13	Abscés hepàtic	Punció	1 mes
Cas 14	?	—	1 any
Cas 15	Limfoma indiferenciat	Biòpsia	1 mes

ETIOLOGIA I CLASSIFICACIÓ. — És fonamental de conèixer quines són les causes més freqüents d'aquests quadres de febre desconeguda. Per aquest motiu, un cop esgotades les exploracions habituals, cal que emprenguem una sèrie de protocols encaminats vers el diagnòstic de les entitats tenint en compte llur freqüència.

Abans d'enumerar les possibles etiologies, cal concretar alguns punts:

1. En general, no es tracta de *malalties rares*, sinó de formes *atípiques* de malalties comunes, les quals en el moment de l'exploració inicial no ofereixen la signologia suficient per a orientar el diagnòstic.

En aquests casos, l'evolució i la repetició dels exàmens habituals permetrà d'arribar al diagnòstic, en positivitzar-se les anàlisis o bé en aparèixer símptomes que eren negatius.

2. Les causes més freqüents varien segons els països, segons els centres hospitalaris i segons l'època en què hom duu a terme el treball.

En efecte, una revisió de febres d'origen desconegut entre les tro-

pes que combatien al Vietnam, donà una incidència notable de malalties no usuals al nostre país: dengue, malària, virasis especials, parasitosis, etc.

En aquest mateix sentit, hi pot haver hospitals polaritzats o especialitzats que recullin un material de malalts diferent del d'un hospital general.

Finalment, en aparèixer noves tècniques diagnòstiques (hematològiques, bacteriològiques, immunològiques, radiològiques, etc.) podran ésser diagnosticades entitats que abans passaven desapercbudes o bé eren incloses en altres grups nosològics.

Per això tornem a insistir en la no comparabilitat d'estadístiques d'autors diferents.

Al nostre país, l'etiologia general d'aquestes malalties pot ésser classificada de la manera següent:

Etiologia general

- I. INFECCIONS (40 %)
 - Sistèmiques
 - Localitzades
- II. NEOPLÀSIES (20 %)
 - Limfomes i hemoblastosis
 - Hipernefomes
 - Tumors digestius
 - Neoplàsies disseminades
- III. COL·LAGENOSIS (15 %)
- IV. CAUSES RARES I NO DIAGNOSTICADES (25 %)
 - D'aquestes, un 8 % no són diagnosticades.

PROTOCOL DIAGNÒSTIC I TERAPÈUTIC. — En qualsevol cas de febre d'origen desconegut cal revisar totes les etiologies possibles, tot tenint en compte llur freqüència, i immediatament caldrà programar un protocol coherent que, d'una manera lògica, ens permeti d'anar salvant les etapes, sense pretendre un estudi exhaustiu i causant de dispendis inútils.

Manta vegada, el fet de repetir un simple examen —que abans havia estat negatiu— ens donarà un diagnòstic, sense altres complicacions.

Infeccions: Entre les sistèmiques i les localitzades representen el 40 % en freqüència.

En el quadre adjunt anotem desglossadament les infeccions més corrents:

Infeccions (Etiologia)

a) Sistèmiques

- Tuberculosi miliar.
- Endocarditis lenta.
- Sèpsia per agents no usuals.

b) Localitzades

- Hepato-biliars (abscess hepàtic, colangitis, empiema vesicular, abscess pericolecístic).
- Intraabdominals (abscess subfrènic, plastró apendicular, supuracions pelvianes, infeccions paracòliques, diverticles).
- Urinàries (pielonefritis, abscess renal, abscess prostàtic).
- Pancreatitis.
- Ginecopaties.

El protocol que caldrà seguir és el següent:

1. Reinterrogar el pacient, tot redactant una nova història clínica en la qual valorarem la procedència de països tropicals, l'existència de traumes anteriors o d'operacions, i la possibilitat d'existència de tromboflebitis amagades amb síndrome tromboembòlica capaç de cursar amb febres.

2. Suprimirem qualsevol tractament antibiòtic o d'altres drogues, durant tres dies, o bé comunicarem al bacteriòleg quin antibiòtic estem administrant, per tal que obri en conseqüència en el moment de l'hemocultiu.

No és infreqüent la febre per antibiòtics que cedeix immediatament en suprimir la droga.

3. Repetirem els exàmens radiològics de tòrax amb característiques diferents per tal que no passin desapercibudes disseminacions miliares molt fines, elevació de diafragmes o bé atelèctasis laminars secundàries a processos intraabdominals. El tromboembolisme pulmonar pot donar lloc a imatges radiològiques extraordinàriament atípiques.

Caldrà completar els exàmens radiològics amb abdominal directe, colecistografia, trànsit gastro-duodenal i pielografia.

4. Els exàmens bacteriològics comprendran els hemocultius i seroaglutinacions repetits, per a malalties usuals i malalties menys freqüents (toxoplasmosi). No és infreqüent de trobar els tests positius de toxoplasma en malalts simplement febrils, o bé endocarditis lentes sense bufes.

La punció lumbar per a diagnosticar meningococcèmies subclíni-ques, el frotis uretral o vaginal, i el Mantoux per tal de veure l'estat immunoal·lèrgic, completen l'exploració.

5. Els exàmens hematològics poden orientar: hi ha monocitosi en la tuberculosi pulmonar i en neoplàsies, hipersplenisme en la tuberculosi esplènica, i augment de fosfatases alcalines en la miliar hepàtica i en les febres d'origen bilio-sèptic.

L'estudi del NTB (nitro blu de tetrazoli) per tal de diferenciar les leucocitosis bacterianes de les altres, no s'ha mostrat sempre correcte. En la revisió de LACE i collab., amb el mètode espontani o estimulat, consideren positiva l'existència d'un 11 % de leucòcits *formazan* positius.

Evidentment aquesta tècnica ens ajuda respecte a la disfunció dels neutròfils (malaltia granulomatosa) i pot orientar-nos sobre l'evolució de les malalties bacterianes.

6. Complementaran el protocol diagnòstic: la biòpsia hepàtica, la gammagrafia pulmonar i hepàtica i el tacte rectal.

Al final comentarem la utilitat i la necessitat de dur a terme una laparotomia exploradora quan són negatives totes les exploracions.

Neoplàsies: En el quadre adjunt indiquem les causes generals més freqüents i el protocol complementari a què cal sotmetre aquests pacients:

Neoplàsies (Etiologia)

1. Limfomes, hemoblastomes, mieloma.
2. Hipernefroma.
3. Càncers de còlon i digestius.
4. Tumors pancreàtics.
5. Tumors disseminats.
6. Altres tumors (pulmó, etc.).

(Protocol)

- Limfografia i biòpsies ganglionars.
- Tests immunològics (TTL, Roseta, D.N.C.B., Candidina).
- Esputs seriats.
- Àcid úric (> en limfomes).

En la nostra experiència, els limfomes són els agents que amb més freqüència cursen amb febre. En els centres urològics coneixen molt bé la incidència de febre en els hipernefomes.

Tenim una bona experiència en l'exploració immunològica que ens orienta sobre la localització o la difusió de la neoplàsia, i també en els esputs seriats per a la neoplàsia de pulmó.

Collagenosi: És un capítol que no podem oblidar, per tal com la presentació d'una síndrome febril aïllada és una de les formes de començament del lupus i de qualsevol altra connectivopatia.

En el quadre següent se n'indiquen els tipus i el protocol:

Collagenosi

Etiologia: Lupus eritematós.
 Periarteritis i angiïtis afins.
 Dermatomiositis.
 Esclerodèrmia.
 Poliartritis crònica.

Protocol: Biòpsies específiques.
 Tests immunològics adequats.

Causes més rares: Un cop esgotat el capítol de malalties conegudes i més o menys freqüents, cal recórrer a entitats més rares en les quals la investigació clínica gairebé es converteix en una investigació policíaca.

En el quadre adjunt són indicats els quadres que cal perseguir en aquests casos:

CAUSES MÉS RARES

Etiologia:

- Granulomatosi (sarcoïdosi i hepatitis granulomatosa).
- Malalties inflamatòries del tub digestiu (colitis ulcerosa, malaltia de Crohn, mala absorció, Whipple).
- Embolisme pulmonar.
- Febre per drogues (penicil·lina, sulfamides, antiepilèptics, allopurinol, iodurs, metildopa, procaïnamida, propiltiuracil, quinina).
- Hepatopaties cròniques.
- Febre mediterrània.
- Febre en simuladors.

Algunes d'aquestes entitats —segons la nostra experiència— reixen certs comentaris en relació amb el *protocol diagnòstic*.

L'embolisme pulmonar és freqüent, i la ràdio de tòrax ens pot orientar en observar una pneumopatia no usual. La flebografia en alguns casos és molt demostrativa, i hom hi comprova els obstacles i trombus, però en altres —ho hem comprovat amb GUMMA— la flebografia pot ésser perfectament normal pel fet de tractar-se de flebopaties no assequibles al contrast radiològic.

Ja hem comentat la incidència de febre per drogues i especialment per antibiòtics.

La biòpsia intestinal permet de diagnosticar anatomopatològicament enteropaties sospitades per la clínica.

Un capítol important el constitueixen les hepatopaties cròniques en què la síndrome febril pot ésser la manifestació més vistenta del quadre. TISDALE i KLADSKIN tenen una bona experiència en l'estudi de les febres dels cirròtics.

Finalment mereix un comentari la febre dels simuladors, que observarem en personal sanitari, dones, amb estat general perfecte, sense taquicàrdia ni suor. Aquesta febre és constatada fora de les hores usals de control de temperatura.

CONCLUSIONS. — El resum de tot això que hem exposat podria centrar-se en els punts següents:

1. Cal pensar que la febre d'origen desconegut correspon en la immensa majoria dels casos a una malaltia habitual que es presenta d'una forma atípica.

2. La repetició d'exàmens habituals, abans negatius, pot mostrar una positivitat en evolucionar la malaltia.

3. Cal dur a terme sempre un protocol successiu i progressiu a fi de no causar molèsties i despeses inútils al pacient.

4. Si al final de tot no arribem a cap diagnòstic, podrem emprendre dues actituds:

La terapèutica, que permetrà un diagnòstic *ex juvantibus*, i que no resta desproveïda de risc.

La *laparotomia exploradora*, que ha estat preconitzada per molts autors. GERACI, WEED i NICHOLS en tenen una estadística de més de 70 casos, i han arribat al diagnòstic de 21 neoplàsies i de 15 processos infecciosos. Com és natural, el risc és mínim si el pacient té unes condicions acceptables.

Nosaltres hi hem arribat en 3 ocasions. El risc ha estat nul, però les conclusions diagnòstiques també han estat nulles.

El darrer pacient presentava un Hodgkin —diagnosticat ulteriorment— i l'exploració abdominal no permeté de veure ni de recollir ni un sol gangli.

Hospital del Sagrat Cor. Barcelona.