

CARTA AL DIRECTOR

Fiebre de origen desconocido y linfocitosis. Posible abordaje diagnóstico

Dr. Luís B. Ramos Armas¹
Dr. Derby Jiménez Serrano¹

RESUMEN

Se revisaron los casos de fiebre de origen desconocido con linfocitosis en el leucograma durante el año 2004 en el Hospital Provincial Universitario “Arnaldo Milián Castro” de Villa Clara. Se demostró que este dato de laboratorio permitía individualizar e inducir el diagnóstico de un grupo de entidades específicas (linfomas y leucemias, citomegalovirus, hepatitis C y B, tuberculosis, sarcoidosis y brucelosis), por lo que consideramos esta individualización una herramienta eficaz para enfrentar el estudio de la fiebre de origen desconocido.

DeCS:

FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO
LINFOMA
CITOMEGALOVIRUS
TUBERCULOSIS
HEPATITIS
SARCOIDOSIS

SUMMARY

During 2004 in our University Hospital “Arnaldo Milián Castro” of Villa Clara were reviewed cases of fever of unknown origin with lymphocytosis in the leukogram. It was demonstrated that this laboratory data helped to individualize and induce a diagnosis of specific entities (lymphoma and leukemia, cytomegalovirus, C and B hepatitis, tuberculosis, sarcoidosis and brucellosis). We consider this individualization an efficient means to face the study of fever of unknown origin.

MeSH:

FEVER OF UNKNOWN ORIGIN
LYMPHOMA
CYTOMEGALOVIRUS
TUBERCULOSIS
HEPATITIS
SARCOIDOSIS

Sr. Director:

A pesar del avance tecnológico, la fiebre de origen desconocido (FOD) todavía es una apasionante (al menos para el médico) historia detectivesca, donde un conflicto de alta tensión se resuelve más por la intuición y la experiencia del facultativo que por la extensa batería de complementarios a los que nos vemos obligados a recurrir.

Desafortunadamente un sinnúmero de enfermedades de casi todos los órganos son capaces de potenciar la aparición de la fiebre. Si no somos

capaces de acorralarla en un marco más circunscrito enfrentaríamos una misión más imposible que las de Tom Cruise, aunque, como muchos de nosotros sabemos, las acrobacias del carismático artista hollywoodense son un juego de niños comparado con las vicisitudes que confrontamos para lograr la verdad. Con el objetivo de facilitar la búsqueda, el mundo médico ha aceptado la existencia de varios subgrupos, donde es más frecuente encontrar ciertas enfermedades que en el grupo primigenio de donde fueron extraídas. Durante nuestros años de práctica hemos encontrado que en los pacientes con FOD, al presentar linfocitosis, se reiteraban un conjunto de entidades que facilitan mucho su estudio, una vez sospechada. Esto nos motivó a determinar su peso estadístico real, con el objetivo de brindar esta útil herramienta, que la mayoría ya manejamos empíricamente.

Para ello se revisaron las historias clínicas comprendidas entre el 3 de enero de 2004 y la misma fecha de 2005, provenientes del Servicio de Medicina Interna del Hospital Provincial Universitario "Arnaldo Milán Castro", cuyos protagonistas fueron estudiados por presentar fiebre de más de 21 días de evolución. Se extrajo el diagnóstico definitivo, el leucograma con su diferencial y los complementarios que posibilitaron la solución del caso. De este universo se aislaron aquellos con linfocitosis en el leucograma.

Para conceptualizarlos como fiebre de origen desconocido utilizamos los controvertidos criterios de Petersdorf y Beeson^{1,2} que aún mantienen toda su vigencia en nuestro medio:

1-Fiebre de más de 38°C (recuérdese que en Cuba el termómetro se coloca en la axila) determinada en varias ocasiones.

2-Duración superior a 21 días.

3-Incapacidad para arribar a un diagnóstico tras una semana de estudio hospitalario.

Se consideró linfocitosis a un conteo diferencial de linfocitos sobre el 40% en el hemograma.

Se diagnosticaron, inicialmente, 66 casos como síndrome febril prolongado y se cercenaron, de esta muestra, 17 pacientes que concomitaron con linfocitosis (25.7% del total). Se concluyeron siete como linfomas no Hodgking, uno como leucemia aleucémica, dos como hepatitis C, una Tb miliar, una sarcoidosis y en cinco no hubo diagnóstico positivo, su facultativo los interpretó como infestación por citomegalovirus.

Cuando vemos que un cuarto de los casos diagnosticados como FOD cursan con linfocitosis, no debe extrañar la connotación que le conferimos a este hallazgo. A diferencia de otras causas de FOD, son enfermedades que (aunque no son siempre "benignas") nos dispensan un tiempo prudencial para descifrar el enigma. Algunas, como los cuadros "like mononucleosis" son autolimitadas, otras, como los linfomas, frecuentemente responden al tratamiento. Raramente el pronóstico es ominoso.

Los "sospechosos habituales" de FOD con linfocitosis más comúnmente publicados en la literatura son los siguientes: linfomas y leucemias, citomegalovirus, virus de Epstein Barr, hepatitis C y B, brucelosis, tuberculosis y sarcoidosis.

En las últimas décadas los tumores han desplazado a las enfermedades infecciosas del primer lugar en los registros de FOD, y son los linfomas la

neoplasia más descollante.³ En otros alterna con las leucemias, entidades ambas que habitualmente muestran linfocitosis. Obsérvese que al mencionar linfomas no los dividimos en Hodgkingianos o no, ya que como sabemos en la enfermedad de Hodking el clon no es de estirpe linfocítica sino monolítica; por ende, al hablar de linfomas, solo nos referiremos a los no Hodgkingianos. La enfermedad de Hodking es una causa muy frecuente de fiebre prolongada, pero no cursa con linfocitosis; realmente prevalece la linfopenia.

En los casos revisados primaron los linfomas en número de siete. Cuando se acompañan de adenopatías periféricas el diagnóstico no es muy difícil. En los pacientes con FOD la regla es lo contrario, afortunadamente la biopsia de médula ósea y las exploraciones laparoscópicas allanan los senderos. En esta muestra, un joven con linfoma T periférico presentó una evolución tan fulminante que falleció sin diagnóstico histológico, a pesar de la fuerte presunción clínica. Minutos antes de su deceso, mientras se administraba un heroico tratamiento citostático, afloraron súbitamente, en múltiples territorios superficiales, incontables adenopatías. En la biopsia de médula ósea no se constataron alteraciones y no existían ganglios periféricos inicialmente.

Las leucemias, frecuentes en algunas series, tienen tanta expresión hematológica que rara vez el diagnóstico se prolonga más allá de una semana de ingreso hospitalario. En este caso se trató de una leucemia aleucémica, cuyas alteraciones hematológicas se limitaban a anemia y discreta linfocitosis.

Nos encontramos con cinco pacientes, todos del sexo masculino y menores de 30 años, que cursaron con un proceso febril autolimitado, aproximadamente a los dos meses. Ostentaban franca linfocitosis en el leucograma, en tres de ellos con células linfomonocitarias. Dos presentaron adenopatías cervicales cuya biopsia no fue específica. No contamos en nuestro medio con herramientas para la detección del citomegalovirus ni del virus de la mononucleosis infecciosa, pero en concordancia con varios autores^{4,5} y al descartarse otras etiologías, creemos clínica y analíticamente que ante un hombre joven con un proceso febril autolimitado, linfocitosis franca y buen estado general hay que valorar seriamente la posibilidad del citomegalovirus. Ninguno de los pacientes estaba infectado por el VIH ni presentaba alteraciones inmunológicas, por lo que una vez más constatamos la frecuencia de esta enfermedad en el huésped inmunocompetente.

Dos varones caucásicos ingresaron con fiebre prolongada, linfocitosis y TGP ligeramente elevada. Los anticuerpos anti-hepatitis C fueron positivos. Ni en nuestra serie ni en nuestra práctica nos hemos enfrentado a casos similares con hepatitis B. Tal vez se deba al uso tan extendido en nuestro medio del antígeno de superficie de la hepatitis B, ante todo febril prolongado. No existe la misma factibilidad para la hepatitis C, que los médicos de atención primaria aun no interiorizan como un problema de salud.

No se informaron pacientes con hepatitis granulomatosa crónica, que usualmente cursa con linfocitosis, y es la primera causa hepática de fiebre prolongada en varias series.⁴

Un joven mestizo de 22 años se ingresa por fiebre prolongada, linfocitosis y marcada pérdida de peso, es bebedor habitual y sociópata. En todo el estudio sólo se evidenció discreta radiopacidad en el vértice pulmonar derecho y granulomatosis hepática. Ante el deterioro progresivo del paciente se instaura un tratamiento empírico antituberculoso que resuelve espectacularmente el cuadro patológico. Recordamos un caso anterior con una endocarditis y hemocultivos negativos que resultó ser una tuberculosis miliar con endocarditis marasmática. Una de las rutas que facilitó el diagnóstico fue la contradicción entre endocarditis y linfocitosis, allí donde debía haber neutrofilia. Aunque la tuberculosis ya no es el flagelo que fustigó al mundo en siglos anteriores, este monstruo apocalíptico espía a la humanidad y se aprovecha de cualquiera de sus errores para reencarnarse amenazadoramente. Las hambrunas africanas, las guerras, el SIDA^{6,7} y las marginaciones sociales mantienen vivo a este archienemigo que, de otra forma, ya hubiera sido barrido por la ciencia.

La tuberculosis es una enfermedad social. En su variante pulmonar la detección es menos compleja, más, en su expresión miliar, nos obliga a procedimientos biopsicos invasivos e incluso a un diagnóstico terapéutico, como ocurrió en este caso.

La sarcoidosis resultó el diagnóstico de una muchacha de 37 años, que se ingresa con fiebre prolongada, tos y radiografía torácica negativa. Analítica con linfocitosis y VSG acelerada. En una biopsia de hígado se informó una granulomatosis hepática, pero sólo al sumarse posteriormente una uveítis y eritema nodoso fue posible coleccionar criterios suficientes para plantear una sarcoidosis que se resolvió con terapia esteroidea. Esta variante de sarcoidosis es sumamente agresiva⁸ y el diagnóstico debe sospecharse ante cualquier paciente, preferentemente mujer, con granulomatosis hepática y la combinación de fiebre, linfocitosis y síntomas respiratorios. Recuérdese que la prueba de Kveim es muy difícil de conseguir y el diagnóstico es prácticamente por descarte.⁹ La respuesta terapéutica al esteroide se incorpora como un criterio más.

En el año revisado no se detectaron casos de brucelosis, a pesar de no ser extraña como causa de FOD¹⁰ en áreas de escasa incidencia, lo que creemos sea debido a una acertada política veterinaria.

Se nos ha preguntado si estas entidades cursan siempre con linfocitosis. No necesariamente, en ocasiones el leucograma es normal, pero al detectar linfocitosis en un paciente con fiebre oscura, ineludiblemente debemos pensar en ellas.

La clasificación actual de FOD propuesta en 1991 por Durack y Street incluye cuatro subgrupos: FOD clásica, FOD nosocomial, FOD neutropénica y FOD asociada a VIH. En los últimos tres grupos resalta claramente el intento de limitar la búsqueda a entidades que son más frecuentes, aunque no exclusivas, de estas situaciones del huésped o su entorno.

De lo antes expuesto es deducible, a simple vista, la utilidad del leucograma con linfocitosis para independizar del sinnúmero de causas de FOD un grupo de entidades para las que, literalmente, nos sobran los dedos de las manos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report of 100 cases. *Medicine*. 1961;40(1):196.
2. Smith V. Síndrome febril: enfermedades infecciosas. En: Roca Goderich R. *Temas de Medicina Interna*. Vol III. 4ª ed. La Habana: Ecimed; 2003. p.496-501.
3. Chan-Tack KM, Bartlett J. Fever of Unknown Origin. *Medicine*. [serie en Internet]. 2005 [Citado 12 junio 2005]:[aprox. 4p.]. Disponible en: <http://www.emedicine.com>.
4. Freytes CO. Lymphoma Follicular. [serie en Internet]. 2004 [citado 17 junio 2005]:[aprox.3p.]. Disponible en: <http://www.emedicine.com>.
5. Izquierdo Rubio S, Taxonera Samsó C, Ladero Quesada JM. Severe and disseminated infection by cytomegalovirus in immunocompetent patient. *An Med Interna (Spain)*. 2002 May;19(5):234-6.
6. Quiroga JA, Carreno V. HCV-indeterminate blood donors or occult HCV infection? *Lancet*. 2005 Apr 30;365(9470):1540-1.
7. Samuelson J. Tuberculosis. En: Cotran RS, Kumar V. *Robbins Patología Estructural y Funcional*. 6ta ed. Madrid: McGraw-Hill. Interamericana;1999. p. 370-373.
8. Trends in tuberculosis-United States, 2004. *Morb Mortal Wkly Rep (United States)*. MMWR. 2005;54(10):245-9.
9. Wu JJ, Schiff K. Sarcoidosis. *Am Fam Physician (United States)*. 2004;70(2):312-22.
10. Lisgaris MV. Brucellosis. [serie en Internet]. 2005[Citado 3 mayo 2005]:[aprox. 6p.]. Disponible en: <http://www.emedicine.com>.

DE LOS AUTORES

1. Especialista de I Grado en Medicina Interna. Instructor del ISCM-VC.