



## Histoplasmosis esplénica manifestada como fiebre de origen desconocido

Roberto Kuri Exsome,\* José Malagón,\* José Flores Rivera,\* Edaitza Flores Guerrero,\* José Halabe Cherem\*

### RESUMEN

Se presenta el caso de una mujer de 44 años de edad con cuadro febril de predominio vespertino y nocturno, acompañada de escalofríos, diaforesis profusa y artralgias generalizadas. Se presenta la descripción del caso, así como una breve revisión del diagnóstico diferencial.

**Palabras clave:** fiebre de origen desconocido, diagnóstico diferencial.

### ABSTRACT

It is presented the case of a 44-year old woman with predominantly evening and nocturnal febrile symptoms accompanied by chills, profuse diaphoresis and generalized arthralgias. This paper describes the case and presents a brief review of differential diagnosis.

**Key words:** fever of unknown origin, differential diagnosis.

**M**ujer de 44 años de edad que ingresó al hospital por fiebre, escalofríos y diaforesis profusa. Residente de la Ciudad de México, con viajes frecuentes a Nayarit, con carga genética para diabetes mellitus tipo 2 (madre, hermana), polimiositis (padre), cáncer de mama (hermana, tía materna), cáncer de hígado (tío materno), miomatosis uterina (hermana). Combe positivo durante su infancia, pues su abuelo padecía tuberculosis pulmonar. Fumadora desde los 35 años de edad, a razón de cuatro cigarrillos al día; alcoholismo ocasional; antecedente de alergia a las sulfas. Se le practicó intervención quirúrgica de salpingoclasia bilateral (hace 18 años), colecistectomía convencional (hace 15 años) y dos resecciones de fibroadenomas en la mama izquierda (hace siete meses del último episodio). Padece diabetes mellitus tipo 2 con un año de diagnóstico, en tratamiento dietético. Sangrado transvaginal desde hace tres meses, con diagnóstico

de miomatosis uterina, requirió legrado uterino instrumentado.

Inició su padecimiento 50 días previos a su ingreso, con cuadro febril de predominio vespertino y nocturno, incluso de 39°C, que se acompañó de escalofríos y diaforesis profusa, así como de artralgias generalizadas. Posteriormente se agregó tos seca ocasional y pérdida de 4.5 kg de peso corporal en un mes. Fue estudiada en su hospital de la zona durante un mes, donde se manejó con gentamicina durante cuatro días y después con cloranfenicol durante 11 días. El cuadro remitió parcialmente; no obstante, los episodios febriles continuaron. Se inició un nuevo esquema antibiótico con ceftazidima y se cumplieron 10 días de tratamiento.

Al interrogatorio dirigido refirió cuadro similar hace 15 años, que duró 45 días. En ese entonces le diagnosticaron salmonelosis y probable lupus eritematoso sistémico (LES), se le indicó tratamiento antibiótico y esteroides durante seis meses. El caso fue revalorado, se descartó el diagnóstico de LES por falta de pruebas confirmatorias.

Dada la persistencia de la fiebre, se envió al Centro Médico Nacional. No se encontró adeno o visceromegalias, ictericia, dermatosis o datos de foco infeccioso evidente. El cuadro 1 muestra los exámenes paraclínicos.

\* Servicio de medicina interna, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia: Dr. Roberto Kuri Exsome. Servicio de medicina interna, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Av. Cuauhtémoc 330, col. Doctores, CP 06720, México, DF. Recibido: septiembre, 2004. Aceptado: febrero, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

**Cuadro 1.** Exámenes paraclínicos

Hb = 8 g/dL	Hto = 26.7%	VCM = 77.2 fL	CMHC = 30 g%
Leu = 4400/mm <sup>3</sup>	Neu = 3200/mm <sup>3</sup>	Linf = 900/mm <sup>3</sup>	Plaq = 342000/mm <sup>3</sup>
Glu = 96 mg/dL	Urea = 27 mg/dL	BUN = 12.62 mg/dL	Cr = 0.6 mg/dL
Bil. totales = 0.42 mg/dL	ALT = 22 UI/L	AST = 25 UI/L	FA = 182 UI/L
DHL = 323 UI/L			
TP = 12.4/12 s	TTP = 30.8/30 s		
Tífico O = neg.	Tífico H = neg.	<i>Brucella abortus</i> = neg.	
PCR = 12.6 mg/dL	VSG = 30 mm/h		
IgA = 383 mg/dL	IgG = 1712 mg/dL	IgM = 135 mg/dL	
C3 = 181 mg/dL	C4 = 31 mg/dL		
VDRL = neg.			
Hemocultivos = neg.			

Se le tomó una radiografía de tórax en la que se observó atelectasia subsegmentaria basal derecha y opacidad homogénea redondeada basal derecha menor de 3 cm. La tomografía axial computada de tórax sólo mostró patrón intersticial basal derecho (en resolución se descartó dicho nódulo). La TAC de abdomen demostró engrosamiento significativo del estómago en su pared, así como conglomerado ganglionar retroperitoneal, discreta esplenomegalia, probables miomas uterinos y un quiste ovárico derecho.

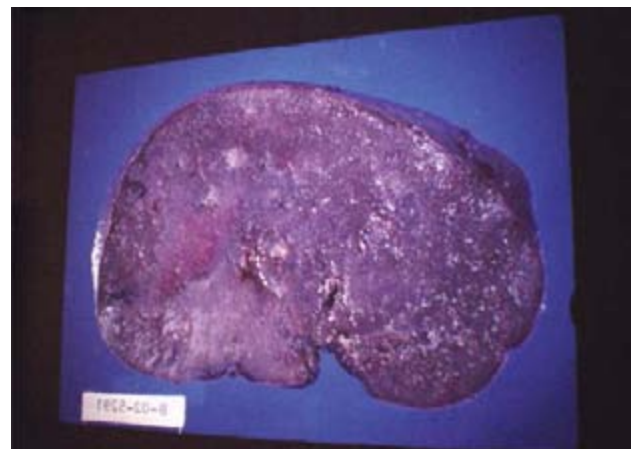
**COMENTARIO (DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL)**

El diagnóstico diferencial fue de fiebre de origen desconocido, con síntomas constitucionales no específicos; incluyó: neoplasias, infecciones, enfermedades granulomatosas, padecimientos inmunológicos, entre otras. Dado lo inespecífico de los síntomas, lo mismo que la ausencia de datos relevantes a la exploración física y los estudios de laboratorio, nos inclinamos a descartar un proceso neoplásico o infeccioso (principalmente tuberculosis) debido a los hallazgos en los estudios de imagen, así como a la incidencia de dichos padecimientos.<sup>1,12,13</sup>

La fiebre de origen desconocido es un reto diagnóstico. Petersdorf y Beeson<sup>2</sup> definieron esta enfermedad como temperatura rectal mayor de 38.3°C en al menos tres determinaciones, evolución de al menos tres semanas y ausencia de diagnóstico durante una semana de estancia intrahospitalaria. Se excluyeron de esta definición los pacientes con neutropenia o inmunodeprimidos. El espectro de enfermedades que ocasiona la fiebre de origen desconocido no sólo se determina por

factores demográficos, sino que cambia con el tiempo y con la evolución de las herramientas diagnósticas al alcance del personal médico. Se han propuesto diferentes protocolos de abordaje diagnóstico para dichos pacientes, con la finalidad de obtener mejores resultados en el menor tiempo posible.

En las diferentes series internacionales, las infecciones se sitúan entre las primeras causas de fiebre de origen desconocido y llegan a representar 30% de los casos. En México se informan incidencias incluso del 40%.<sup>12,13</sup> La tuberculosis es la de mayor importancia por su frecuencia y dificultad diagnóstica (25% del total de causas infecciosas).<sup>12,13</sup> Por lo que se refiere a la incidencia en nuestro país, las neoplasias llegan a representar alrededor del 20% de los casos;<sup>12,13</sup> la enfermedad de Hodgkin es la más frecuente. Después están las collagenopatías y la fiebre de origen no determinado, el LES es su principal exponente.



**Figura 1.** Aspecto macroscópico del bazo.

Existen estudios que apoyan el uso de pistas diagnósticas para dirigir el protocolo de investigación y que demuestran la utilidad.<sup>3</sup> En el caso que nos ocupa realizaremos las siguientes consideraciones:

Los linfomas representan la sexta causa de cáncer en Estados Unidos, los no Hodgkin son más comunes que la enfermedad de Hodgkin (situación contraria en el caso de México). En los últimos años ha habido aumento en la incidencia de esta neoplasia por su prevalencia en pacientes inmunodeprimidos. La edad media de diagnóstico es a los 56 años. Por lo general se relacionan con hepatoesplenomegalia y linfadenopatía clínica o datos radiológicos evidentes (como en este caso), y los datos indirectos bioquímicos como DHL elevada sugieren este diagnóstico. Otro punto que apoya esta sospecha es la positividad de la prueba y antiprueba con naproxeno. Con base en esto y debido a que el diagnóstico definitivo se establece mediante estudio histopatológico, el siguiente paso es la biopsia de tejido,<sup>5</sup> la cual estamos obligados a descartar en esta paciente dados los hallazgos radiológicos de engrosamiento de la pared gástrica y el conglomerado ganglionar retroperitoneal.

Los procesos infecciosos que pueden considerarse en esta paciente son: a) paludismo como diagnóstico diferencial en los pacientes que, desde el punto de vista epidemiológico, están en riesgo y que manifiestan síntomas poco específicos; sin embargo, los frotis de sangre resultaron negativos y el patrón de la fiebre no sugirió dicho diagnóstico. b) La leishmaniasis visceral puede manifestarse con fiebre, síntomas poco específicos y visceromegalias; no obstante, la enfermedad tiende a ser progresiva conforme los amastigotos proliferan dentro de los macrófagos y desencadenan las megalias características. El diagnóstico consiste en la demostración del organismo dentro del macrófago, por lo que la muestra de tejido es indispensable en el abordaje diagnóstico; sin embargo, desde el punto de vista epidemiológico la paciente parecía no tener factores de riesgo de sufrir dicha enfermedad.<sup>6</sup> c) La esquistosomiasis crónica puede manifestarse como fiebre de origen desconocido y signos clínicos mínimos; sin embargo, el dolor abdominal, las concentraciones elevadas de transaminasas y las pérdidas sanguíneas gastrointestinales son hallazgos frecuentes. La historia de exposición a fuentes de agua al aire libre, en una

zona de importancia epidemiológica para esta enfermedad, debe considerar la posibilidad causal de la fiebre; la demostración de huevecillos de *Schistosoma* en heces hace el diagnóstico.<sup>7</sup> d) La endocarditis infecciosa siempre debe formar parte del diagnóstico diferencial del paciente con fiebre de origen desconocido; no obstante, los hallazgos a la exploración cardiológica sin hemocultivos positivos y con estudio ecocardiográfico negativo para la demostración de vegetaciones hace que este diagnóstico sea poco probable. e) La tuberculosis posee importancia epidemiológica en nuestro país y debe considerarse como posibilidad diagnóstica en esta paciente. En caso de que ésta manifestara la enfermedad, implicaría reactivación de una infección pasada con diseminación a través del sistema reticuloendotelial al hígado, bazo, riñón, etc. Dadas las características de la reactivación, se esperaría encontrar ciertas alteraciones en la radiografía de tórax, como: fibrosis, cavitaciones o calcificaciones, mayor afectación sistémica y datos de afectación a otros órganos. El diagnóstico se hace con base en la demostración del bacilo con tinciones de Ziehl-Nielsen en los órganos implicados, por lo que la obtención de tejido adquiere importancia fundamental. En la actualidad, la diseminación de la tuberculosis debe sugerir algún tipo de inmunocompromiso; en esta paciente los resultados del PPD, BAAR y ELISA para VIH no condujeron a esta posibilidad.

Las infecciones bacterianas que pueden ocasionar fiebre de origen desconocido son: a) salmonelosis causada por *S. typhi*, *S. paratyphi* A, *S. schottmuelleri* o *S. hirschfeldii*; sin embargo, la ausencia de dolor abdominal y la larga evolución del padecimiento en esta paciente hacen que el diagnóstico sea poco probable, pues generalmente se resuelve en un lapso de cuatro semanas. b) Tularemia (*Francisella tularensis*) es otro caso similar en el que existe resolución de los síntomas de cuatro a seis semanas; no obstante, deben efectuarse pruebas serológicas para la demostración de la exposición al microorganismo. En México las infecciones fúngicas son muy frecuentes, las que más se observan son: histoplasmosis y coccidioidomicosis. Dichas micosis se encuentran en zonas húmedas como: Veracruz, Puebla, Michoacán, Morelos, Guerrero, Chiapas y en las costas del Pacífico. Para la paracoccidioidomicosis, del 51 al 100% de los pacientes tiene manifestaciones

pulmonares inespecíficas (tos, expectoración, hemoptitis); desde el punto de vista clínico se describe la “boca de tapir”, es decir, lesiones nodulares subcutáneas en la región peribucal. El diagnóstico se establece mediante observación directa en lugol y muestra la imagen clásica de “ratón Miguelito”.<sup>8</sup> La coccidioidomicosis se adquiere por inhalación y en formas diseminadas puede afectar la piel, los huesos, las articulaciones y otras vísceras. En este padecimiento la radiografía de tórax es muy importante, pues se observan imágenes que van desde derrame pleural hasta francas condensaciones; el examen directo permite observar la esférula en tejido, la IDR con coccidinina es útil y positiva luego de cuatro días de aparecer los síntomas, en este caso fue negativa.<sup>9</sup> La histoplasmosis es causada por *Histoplasma capsulatum*, que se encuentra en los suelos y crece en forma de micelio en zonas húmedas; en términos generales, la patogenia y el cuadro clínico son muy similares a la tuberculosis. La primoinfección es asintomática en 80% de los casos, existen tres formas de manifestación clínica: la aguda, la pulmonar crónica y la diseminada. La última es la más grave y ocurre en sujetos con cierto grado de inmunodeficiencia. Desde el punto de vista clínico, puede ir desde una enfermedad rápida y mortal, hasta una forma crónica. Existe rápida proliferación del hongo en las células del sistema reticuloendotelial, expresándose clínicamente como adenomegalias periféricas, hepatomegalia y esplenomegalia. El diagnóstico se hace mediante búsqueda directa de las esporas y la ausencia de BAAR, en ocasiones se requiere la toma de muestras tisulares para su identificación.<sup>4,10</sup>

### ANATOMÍA PATOLÓGICA

Se obtuvieron tres muestras de tejido gástrico y se reportaron datos compatibles con gastritis crónica folicular activa relacionada con *H. pylori* en cuerpo, fondo y cisura. Además, se obtuvieron muestras de hígado (cambios secundarios a manipulación quirúrgica), ovario derecho (quiste folicular hemorrágico), ganglio de mesenterio y bazo (275 g, hiperplasia de pulpa blanca e inflamación crónica compatible con histoplasmosis).

Las tinciones PAS, Grocott, Giemsa, Ziehl-Nielsen y Gram resultaron negativas.

### CORRELACIÓN CLINICOPATOLÓGICA

Después de iniciar el abordaje diagnóstico y por los hallazgos de la TAC de abdomen, que nos hacía incluir entre los diagnósticos una enfermedad linfoproliferativa por el engrosamiento gástrico y el conglomerado ganglionar retroperitoneal, fue necesario efectuar laparotomía exploradora enfocada a la búsqueda de fenómenos neoplásicos, a pesar de que ésta tiene efectividad en sólo 13% de los casos (define el diagnóstico).<sup>12</sup> En el transquirúrgico quedó de manifiesto el bazo con puntilleo blanco, por lo que requirió esplenectomía y toma de biopsias: ganglio mesentérico (perteneciente al conglomerado retroperitoneal), hígado y estómago (fondo, cuerpo y cisura). El reporte de anatomía patológica muestra datos compatibles con histoplasmosis y gastritis crónica asociada con *H. pylori*. Como estudio complementario se le efectuó ecocardiograma transesofágico, que descartó la existencia de endocarditis infecciosa. Una vez recolectados los elementos, se inició el manejo con anfotericina B y se logró remitir los cuadros febriles. Una vez mejorado el cuadro, se cambió a itraconazol 200 mg/día por vía oral. Por mostrar mejoría clínica, la paciente se dio de alta a su domicilio con seguimiento en la consulta externa de medicina interna de este hospital. Asimismo, se inició el tratamiento para erradicar *H. pylori*. A los tres meses de ser dada de alta, la paciente permanece asintomática y afebril, sin manifestar los síntomas constitucionales o algún otro dato significativo al interrogatorio y a la exploración física.

### COMENTARIO FINAL

La paciente manifestó el cuadro que definió el diagnóstico de fiebre de origen desconocido. Por sus antecedentes y por los reportes de las distintas series (donde las infecciones cubren hasta una tercera parte de las causas de fiebre de origen desconocido), al inicio se sospechó reactivación de tuberculosis debido a su alta prevalencia, así como Combe positivo en la infancia; sin embargo, como primer diagnóstico diferencial se consideró la enfermedad linfoproliferativa, dados los hallazgos en la TAC de abdomen, en la prueba y antiprueba positivas con naproxeno y los síntomas B. Como última sospecha diagnóstica se con-

sideró micosis profunda, como histoplasmosis o coccidioidomicosis, debido al antecedente de sus viajes a Nayarit, zona marcada epidemiológicamente para esta primera enfermedad. Por los resultados en los estudios de imagen y la respuesta positiva de la paciente a la prueba y antiprueba con naproxeno, fue necesaria la realización de una laparotomía exploradora a fin de descartar una neoplasia. Los reportes de anatomía patológica definieron infección por *Histoplasma capsulatum* y *Helicobacter pylori*. La histoplasmosis es una enfermedad frecuente en algunos estados del país como Veracruz, Chiapas y colindantes con el Océano Pacífico. Su principal manifestación clínica y la más frecuente es el ataque a las vías respiratorias altas, aunque en la mayoría de los pacientes se manifiesta de forma asintomática o con datos clínicos leves, con resolución espontánea en las dos primeras semanas de iniciado el cuadro en el paciente inmunocompetente. En ciertos pacientes la infección adquiere un sentido latente y logra reactivarse al cabo de los años, en especial ante un estado comórbido de inmunodepresión;<sup>11</sup> se manifiesta por segunda vez con síntomas respiratorios más graves o con síntomas generales que implican estructuras extrapulmonares. Para confirmar lo anterior nos basamos en sus antecedentes epidemiológicos y en el cuadro febril padecido hace 15 años, que probablemente correspondió a cuadro de histoplasmosis, además de recibir esteroides durante seis meses. En este sentido, el diagnóstico de un año de evolución de diabetes mellitus es un antecedente de importancia, que por sí mismo conduce a un ambiente de inmunodepresión. El diagnóstico se hace al demostrar el microorganismo en un cultivo; sin embargo, en ocasiones resulta difícil, ya que puede tardar incluso cuatro semanas en crecer en pacientes con infección diseminada. La tinción de Giemsa es de gran utilidad, pero no se demuestra en todos los casos. El manejo de la forma diseminada es con anfotericina B en pacien-

tes inmunodeprimidos o con afección al sistema nervioso central. El tratamiento puede cambiarse por itraconazol (más adecuado que el fluconazol) una vez que exista mejoría en los síntomas. El manejo es durante 10 semanas con anfotericina B o durante 6 a 12 meses con itraconazol. Existe alto índice de recidivas, por lo que el seguimiento durante el primer año es de gran importancia.

#### REFERENCIAS

1. De 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. *Medicine (Baltimore)* 1997;76:392-400.
2. Petersdorf RG. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1961;40:1-30.
3. De Klein EM, Vandenbroucke JP, van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO) II. Diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167 patients. *Medicine (Baltimore)* 1997;76:401-14.
4. Pérez TR. Principios de patología. 3ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1990;pp:538.
5. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin—reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis* 1991;11:35-51.
6. Pearson RD, Sousa AQ. Clinical spectrum of leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 1996;22:1-13.
7. Mahmoud AAF, Abdel Wahad MF. Schistosomiasis. In: Warren KS, Mahmoud AAF, eds. *Tropical and geographical medicine*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 1990;pp:458-73.
8. Franco MF, Montenegro MRG, Mendes RP, et al. Paracoccidioidomycosis: a recently proposed classification of its clinical forms. *Rev Soc Bras Med Trop* 1987;20:129-32.
9. Kirkland TN, Fierer J. Coccidioidomycosis: a reemerging infectious disease. *Emerg Infect Dis* 1996;2:192-9.
10. Goodwin RA Jr, Shapiro JL, Thurman GH, et al. Disseminated histoplasmosis: clinical and pathologic correlations. *Medicine (Baltimore)* 1980;59:1-33.
11. Woods JP. *Histoplasma capsulatum* molecular genetics, pathogenesis, and responsiveness to its environment. *Fungal Genet Biol* 2002;35:81-97.
12. Frati MAC, Ariza AR, González GT, et al. Fiebre de origen oscuro. Análisis de 127 casos. *Gac Med Mex* 1988;124:426-34.
13. Morán S, Carcaño M, Halabe J, Lifshitz A. Más allá de la fiebre de origen oscuro. Un estudio de casos atendidos en el tercer nivel. *Gac Med Mex* 1992;128:387-91.