



Fiebre de origen oscuro como manifestación de lupus eritematoso sistémico

Fever of unknown origin as manifestation of systemic lupus erythematosus.

Laura Fuentes-Márquez,¹ Mildreth Izquierdo-Pérez,¹ Ronald Maestre-Serrano,¹ Carlos Barrera-Guarin^{1,2}

Resumen

La fiebre de origen oscuro se caracteriza por un espectro clínico de pacientes que consultan por padecer fiebre como manifestación única o predominante, mayor o igual a 38.3°C, de más de tres semanas de evolución y en quienes los resultados de la evaluación clínica y estudios paraclinicos iniciales no han identificado su causa. Se han agrupado cinco categorías que engloban las causas de la fiebre de origen oscuro, entre las que se encuentran las enfermedades infecciosas, neoplásicas, inflamatorias no infecciosas, misceláneas y de origen desconocido. El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad de tipo autoinmunitario que afecta el tejido conectivo y tiene amplio rango de manifestaciones clínicas, entre las que destacan al inicio poliartritis, úlceras mucocutáneas y el eritema malar; el lupus eritematoso sistémico es una de las causas inflamatorias no infecciosas de fiebre de origen oscuro. Se comunica el caso clínico de una paciente de 51 años de edad, quien consultó al servicio de Medicina interna, por padecer un cuadro clínico de 30 días de evolución, con fiebre intermitente, diaria y cuantificada entre 38.5 y 39°C, asociada con pérdida significativa de peso; en quien se diagnosticó por hallazgos clínicos y paraclinicos lupus eritematoso sistémico, fue tratada con hidroxicloroquina y prednisolona, con desaparición de la fiebre y mejoría del estado general.

PALABRAS CLAVE: Fiebre de origen oscuro; lupus eritematoso sistémico.

Abstract

Fever of unknown origin is defined as a clinical spectrum of patients who consulted for presenting fever as a single or predominant manifestation, greater or equal to 38.3°C, more than 3 weeks of evolution, and in whom clinical evaluation results and initial paraclinical studies have not identified its cause. Five categories group the causes of fever of unknown origin which include infectious, neoplastic, inflammatory non-infectious, miscellaneous and of unknown origin. Systemic lupus erythematosus is an autoimmune disease that affects connective tissue and has a wide range of clinical manifestations, among which the presence of polyarthritis, mucocutaneous ulcers and malar erythema stand out at the beginning; systemic lupus erythematosus is one of the non-infectious inflammatory causes of fever of unknown origin. A clinical case report is made, of a 51-year-old woman, who consulted to Internal Medicine, with a clinical picture of 30 days of evolution, with intermittent fever, daily and quantified between 38.5 and 39°C, associated with significant weight loss; to which it was diagnosed by clinical and paraclinical findings systemic lupus erythematosus, treated with hydroxychloroquine and prednisolone, achieving disappearance of the fever and improvement of the general state of the patient.

KEYWORDS: Fever of unknown origin; Systemic lupus erythematosus.

¹ Universidad Libre Seccional Barranquilla, Facultad de Ciencias de la Salud, Barranquilla, Colombia.

² Hospital CARI Alta Complejidad, Barranquilla, Colombia.

Recibido: 15 de diciembre 2017

Aceptado: 9 de febrero 2018

Correspondencia

Ronald Maestre Serrano
ronaldy.maestres@unilibre.edu.co
rmaestre@unilibrebaq.edu.co

Este artículo debe citarse como

Fuentes-Márquez L, Izquierdo-Pérez M, Maestre-Serrano R, Barrera-Guarin C. Fiebre de origen oscuro como manifestación de lupus eritematoso sistémico. Med Int Méx. 2018 septiembre-octubre;34(5):792-796.
DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i5.1875>



ANTECEDENTES

La primera definición formal de fiebre de origen oscuro aceptada de forma extensiva fue propuesta por Petersdorf y Beeson hace casi cinco décadas: "fiebre superior a 38.3°C que persiste sin diagnóstico durante por lo menos tres semanas a pesar del ingreso hospitalario de una semana con fines diagnósticos".¹ Sin embargo, los criterios para clasificar la fiebre de origen oscuro han ido evolucionando tras muchas investigaciones y en la actualidad se ha incorporado dentro del concepto la posibilidad de realizar la mayor parte de las pruebas diagnósticas en pacientes ambulatorios o externos, más que en el ámbito hospitalario.²⁻⁵ Con el fin de simplificar las causas de este síndrome, se han agrupado cinco categorías: enfermedades infecciosas, neoplásicas, inflamatorias no infecciosas, misceláneas y de origen desconocido.⁴

Entre las causas inflamatorias no infecciosas de fiebre de origen oscuro se incluyen causas comunes y poco comunes; las causas comunes incluyen la enfermedad de Still en los adultos jóvenes y la arteritis de la arteria temporal en la población de adultos mayores; entre las causas poco comunes están la poliarteritis nodosa, la artritis reumatoide y, por último, el lupus eritematoso sistémico;^{5,6} sin embargo, en países latinoamericanos, como México, el lupus eritematoso sistémico es la principal causa inflamatoria no infecciosa de fiebre de origen oscuro.⁴ El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmunitaria en la que órganos, tejidos y células se dañan por la adherencia de diversos autoanticuerpos e inmunocomplejos. Aproximadamente 90% de los casos se registran en mujeres en edad reproductiva al momento del diagnóstico, aunque son susceptibles las personas de cualquier sexo, edad y grupo étnico.⁷ El diagnóstico de lupus eritematoso sistémico se basa en las manifestaciones clínicas caracterís-

ticas y la existencia de los autoanticuerpos. La mayor parte del tiempo hay síntomas sistémicos como fatiga, mialgias y artralgias. En algunos casos se trata de una enfermedad diseminada grave que se acompaña de fiebre, postración, pérdida de peso y anemia, además de otras manifestaciones específicas de los órganos afectados.^{7,8} En el lupus eritematoso sistémico de aparición tardía los síntomas y signos se manifiestan por primera vez en pacientes mayores de 50 años de edad;⁹ es causa muy rara de fiebre de origen oscuro en pacientes de edad avanzada porque las causas infecciosas y neoplásicas conforman las principales causas a esta edad.⁸⁻¹²

Se comunica el caso clínico de una paciente de 51 años de edad, quien se estudió por padecer un cuadro clínico de fiebre de manifestación diaria, sin patrón de horario establecido, de 30 días de evolución, cuantificada entre 38.5 y 39°C, además de pérdida de peso en el último mes, a la que se le descartaron causas infecciosas, neoplásicas y finalmente se estableció por criterios clínicos y paraclínicos el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 51 años de edad, de ocupación ama de casa, procedente del municipio de Baranoa, en el departamento del Atlántico, Colombia, quien ingresó a la institución por padecer un cuadro clínico de 30 días de evolución con episodios de fiebre cuantificada de 38.5 a 39°C intermitente, sin predominio de horario, así como pérdida subjetiva de peso de aproximadamente 10 kg en el último mes. No se encontraron antecedentes patológicos de importancia.

En el examen físico de ingreso, la paciente mostró parámetros normales, a excepción de palidez mucocutánea generalizada. Los exámenes de laboratorio evidenciaron anemia normocítica normocrómica (hemoglobina 8 g/dL), descenso

progresivo de leucocitos (3900 mm^3) y LDH aumentada (834 UI/L), con concentraciones de bilirrubinas normales. Se descartó infección por retrovirus (VIH) y citomegalovirus, así como enfermedades infecciosas, como dengue, hepatitis B y C por serología negativa y sífilis, así como artritis reumatoide. Asimismo, se encontraron pruebas de función tiroidea, proteínas totales y diferenciales, ácido úrico y PCR normales.

Además, se realizaron varias imágenes diagnósticas, entre ellas radiografía de tórax normal, ecografía abdominal total que reportó esteatosis hepática grado II, ecocardiograma transtorácico con ligero derrame pericárdico de aproximadamente 200 cc como único hallazgo anormal. Después de haber descartado múltiples enfermedades y ante la persistencia de episodios febriles, se sospechó trastorno hematológico tipo linfoma y se solicitaron tomografías axiales computadas de tórax, abdomen y pelvis, cuyos hallazgos fueron normales.

Por último, se consideró la realización de pruebas inmunológicas que registraron anticuerpos antinucleares (ANAS) reactivos (1/2560) con patrón granular fino, anti-ADN de doble cadena positivo, que junto con los reportes del complemento sérico consumido (C3: 3.4 mg/dL-C4: 75 mg/dL), constituyeron criterios inmunológicos de lupus eritematoso sistémico, los que asociados con otros hallazgos, como el derrame pericárdico, anemia y leucopenia, confirmaron el diagnóstico. La paciente fue atendida en el servicio de Medicina interna, inició tratamiento con hidroxicloroquina y prednisolona, con lo que egresó de la institución y continuó tratamiento ambulatorio.

El seguimiento se realizó por la consulta externa, tras un mes de egreso hospitalario, periodo en el que la paciente no tuvo episodios febriles y denotó mejor aspecto general, dado por la ausencia de palidez mucocutánea y la evidente

ganancia de peso (3 kg con respecto al peso inicial), los exámenes de laboratorio de control arrojaron desaparición de la anemia, mientras las pruebas de función renal y el resto del hemograma se encontraron dentro de parámetros normales, por lo anterior continuó el tratamiento médico prescrito.

DISCUSIÓN

En Colombia existen pocos casos documentados de lupus eritematoso sistémico de aparición tardía como diagnóstico definitivo en pacientes con cuadro de fiebre de origen oscuro, el reporte de este caso corresponde al segundo en el país y el primero en la Región Caribe de Colombia.

Al igual que en otros casos reportados, el lupus eritematoso sistémico no se consideró inicialmente causa a descartar.^{8,13} La sospecha diagnóstica se plantea una vez que se descartan causas infecciosas o neoplásicas con los reportes de exámenes de laboratorio o de imagen; esto debido a que la fiebre de origen oscuro como manifestación inicial de lupus eritematoso sistémico, especialmente en pacientes mayores de 50 años, es una de las causas menos comunes.¹⁴

Las enfermedades reumatológicas diagnosticadas con más frecuencia en pacientes con fiebre de origen oscuro de poblaciones occidentales son la enfermedad de Still de inicio en el adulto (> 65 años), vasculitis de vasos grandes (incluida la arteritis temporal), lupus eritematoso sistémico y sarcoidosis, que se diagnostican, respectivamente, en 5, 5, 3 y 2% de todos los casos.¹³ Normalmente el proceso de diagnóstico de la fiebre de origen oscuro comienza con la realización de una historia médica detallada, además de examen físico con atención específica a las membranas mucosas, arterias temporales, cervicales, supraclaviculares, axilares e inguinales; hígado, bazo y piel, entre otros órganos. Cualquier anomalía identificada debe conside-



rarse posible pista diagnóstica y la solicitud de estudios paraclínicos debe basarse en el hallazgo o no de éstas.¹⁴

No existen manifestaciones clínicas que indiquen específicamente enfermedades reumatólogicas. Sin embargo, puede encontrarse erupción cutánea o linfadenopatías en pacientes de edad avanzada¹⁵ y en pacientes con artritis.^{16,17}

En nuestro caso, el examen físico de la paciente no fue concluyente, por lo que se inició el estudio descartando causas infecciosas, como VIH, CMV, dengue, hepatitis B y C por serología negativa y sífilis. Debido a que la paciente manifestaba pérdida subjetiva de peso se solicitaron pruebas de la función tiroidea que se encontraron normales. Continuando con el abordaje de la fiebre de origen oscuro y en orden de frecuencia,⁵ correspondía identificar causas neoplásicas, para lo que se realizaron pruebas imagenológicas que descartaron el diagnóstico; finalmente se consideraron las causas menos comunes de fiebre de origen oscuro teniendo en cuenta la edad de la paciente, por lo que se consideró posibilidad diagnóstica de enfermedad reumatólogica; se solicitaron anticuerpos antinucleares, anti-ADN de doble cadena y anti-Sm, así como complemento sérico, pensando en lupus eritematoso sistémico como probable diagnóstico definitivo. Con los reportes obtenidos, se consideró que la paciente cursaba con lupus eritematoso sistémico, según criterios del SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*), debido a que cumplía más de 4 de los 17 criterios establecidos, incluido uno clínico y uno inmunológico, necesarios para el diagnóstico (**Cuadro 1**).¹⁷

En la bibliografía se ha documentado que la existencia de autoanticuerpos es útil en el diagnóstico de aproximadamente 12% de los pacientes con fiebre de origen oscuro¹⁸ y que, además, los ANAS positivos son útiles en 3 a 20% de todos los diagnósticos y la mayoría de estos pacientes serán

Cuadro 1. Criterios tenidos en cuenta para el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico en la paciente objeto de estudio

Criterios diagnósticos de lupus eritematoso sistémico según el SLICC (2015)	Puntos
Serositis	
Pleuresía, pericarditis o ambas	1
Pruebas serológicas	
Título positivo ANAS	1
Anti-ADN doble cadena positivo	2
Complemento sérico bajo	1
Total	5

Fuente: Criterios del SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*).

diagnosticados con lupus eritematoso sistémico asociándose con existencia de anti-ADN de doble positivo.¹⁹ Al tener en cuenta lo anterior, ante el diagnóstico confirmado de lupus eritematoso sistémico, se debe iniciar de manera temprana el tratamiento, a fin de conseguir alivio de los síntomas y disminución de la morbilidad relacionada con el padecimiento; en este caso el seguimiento ambulatorio, 30 días posteriores al egreso hospitalario, reflejó que la paciente tenía alivio total del cuadro inicial una vez que se inició el tratamiento con prednisolona e hidroxicloroquina.

CONCLUSIONES

En Colombia existen pocos casos documentados de lupus eritematoso sistémico de aparición tardía como diagnóstico definitivo en pacientes que inician con fiebre de origen oscuro, el reporte de este caso corresponde al segundo en el país y el primero en la Región Caribe de Colombia.

No existen hallazgos clínicos que lleven a prever que el lupus eritematoso sistémico es el diagnóstico que debe buscarse inicialmente en el estudio de los pacientes. Las diferentes guías de estudio de pacientes con fiebre de origen oscuro lo incluyen como diagnóstico de baja probabilidad, especialmente en los adultos mayores.

Con el reporte de este caso, se busca resaltar la relevancia de la temprana consideración de diagnósticos reumatológicos en pacientes en quienes se han descartado las causas infecciosas, consideradas en todo el mundo la principal causa documentada.

REFERENCIAS

1. Tolia J, et al. Fever of unknown origin: Historical and physical clues to making the diagnosis. *Infect Dis Clin N Am* 2007;21(4):917-36.
2. Bennett JE, et al, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015.
3. Zenone T. Fever of unknown origin in rheumatic diseases. *Infect Dis Clin N Am* 2007;21(4):1115-35.
4. Casarrubias-Ramírez M y col. Fiebre de origen oscuro, comparación de dos series con 26 años de diferencia. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* 2015;53(1):S7-S17.
5. Guerrero Sánchez F y col. Fiebre de origen incierto. *Medicine* 2002;8(72):3881-3886.
6. Cunha BA, et al. Fever of unknown origin: a clinical approach. *Am J Med* 2015;128(10):1138.e1-1138.e15
7. Kasper D, et al. Principios de Medicina Interna, 19^a ed. McGraw-Hill Interamericana Editores, 2016.
8. Beyan E, et al. An uncommon cause of fever in the elderly: late-onset systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2003;22(6):481-483.
9. Aguirre HD y col. Lupus eritematoso sistémico en el anciano: una presentación atípica de una enfermedad común. *Rev Colomb Reumatol* 2014;21(2):104-108.
10. Ernst D y col. Fiebre de origen desconocido como forma de presentación atípica de mieloma múltiple: Caso clínico. *Rev Méd Chile* 2009;137:1051-53.
11. Petelin A, et al. Fever of unknown origin (FUO) due to systemic lupus erythematosus (SLE) presenting as pericarditis. *Heart Lung* 2013;42(2):152-3.
12. Cunha BA. Fever of unknown origin: clinical overview of classic and current concepts. *Infect Dis Clin N Am* 2007;21(4):867-915.
13. Mulders-Manders CM, et al. Rheumatologic diseases as the cause of fever of unknown origin. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016;30(5):789-801.
14. Bleeker-Rovers CP, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore)* 2007;86(1):26-38.
15. Popovska-Jovicić B, et al. Fever of unknown origin: Most frequent causes in adults patients. *Vojnosanit Pregl* 2016;73(1):21-5.
16. Yamanouchi M, et al. Analysis of 256 cases of classic fever of unknown origin. *Intern Med* 2014;53(21):2471-5.
17. Salehi-Abar I. 2015 ACR/SLICC Revised criteria for diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Dis Ther Approaches* 2015;2(1):1-4.
18. Mete B, et al. The role of invasive and non-invasive procedures in diagnosing fever of unknown origin. *Int J Med Sci* 2012;9(8):682-89.
19. Kucukardali Y, et al. The spectrum of diseases causing fever of unknown origin in Turkey: a multicenter study. *Int J Infect Dis* 2008;12(1):71-79.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.