

PRESENTACIÓN DE CASO

Fiebre de origen desconocido, una forma de presentarse la tuberculosis

Fever of unknown origin as a form of presentation of tuberculosis

**MSc. Dr. Lázaro Arturo Vidal Tallet, MSc. Dr. Amauri Noda Albelo,
MSc. Dra. Iliana Bouza Denis, MSc. Dra. María del Rosario Delgado,
MSc. Dra. Caridad Sánchez Hernández, MSc. Dr. Oscar Montell Hernández,
MSc. Dra. Maylin Galindo González**

Hospital Pediátrico "Eliseo Noel Caamaño". Matanzas, Cuba.

RESUMEN

La tuberculosis es una causa importante de fiebre de origen desconocido. Dentro de los factores de riesgo para estar infectado por el bacilo tuberculoso se encuentra la edad, la presencia de comorbilidades, la competencia inmunológica y la alta prevalencia de la enfermedad en el área geográfica. Los hallazgos clínicos, radiológicos, epidemiológicos y la respuesta a la terapéutica antimicrobiana, pueden orientar en el diagnóstico de esta enfermedad infecciosa. Se presenta un caso en el que los elementos clínicos y epidemiológicos (padre con diagnóstico de tuberculosis) llevaron finalmente a la sospecha diagnóstica de tuberculosis extra pulmonar, que no pudo ser demostrada por cultivo, pero la respuesta terapéutica resultó concluyente, ya que, una vez iniciada esta, hubo total remisión del cuadro clínico y recuperación nutricional. La terapia antituberculosa con carácter terapéutico y diagnóstico debe ser considerada en todo paciente con fiebre de origen desconocido, que, además, presente elementos clínicos y epidemiológicos que justifiquen la posibilidad de infección por el bacilo.

Palabras clave: fiebre de origen desconocido, tuberculosis.

ABSTRACT

Tuberculosis is an important cause of fever of unknown origin. Among the risk factors of getting infected by the tuberculosis bacillus are age, presence of comorbidities, immunological competence and high prevalence of the disease in a geographical area. The clinical, radiological and epidemiological findings along with the response to antimicrobial treatment can guide the physician to the correct diagnosis of this infectious disease. Here is a case in which the clinical and epidemiological elements (the father of the patient diagnosed with tuberculosis) led to diagnostic suspicion of extrapulmonary tuberculosis. It was not possible to demonstrate it by culturing, but the response to therapy was conclusive, since once the treatment began, there were total remission of the clinical picture and nutritional recovery. The therapeutically and diagnostically oriented anti-tuberculosis treatment should be borne in mind whenever there is a patient with fever of unknown origin and with other clinical and epidemiological evidence that support the possibility of tuberculosis infection.

Key words: fever of unknown origin, tuberculosis.

INTRODUCCIÓN

La fiebre de origen desconocido se plantea cuando el niño presenta fiebre $>38,3^{\circ}\text{C}$ por más de 8 días de duración, y en el que, después de realizada una rigurosa historia clínica, examen físico e investigaciones de laboratorio iniciales, no se detecta un posible diagnóstico.¹

Este término de *fiebre de origen desconocido* no es utilizado por igual por todos los autores, ya que aparecen definiciones que varían con respecto al número de días. En varias series de estudios la duración de la fiebre oscila entre 5 y 7 días, y varias semanas,^{2,3} que ha estado en dependencia también de si el paciente ha estado ingresado o no.^{4,5}

Dentro de las causas que se manifiestan como fiebre de origen desconocido se encuentra la tuberculosis, que aumenta su probabilidad cuando existen factores predisponentes. Los elementos epidemiológicos son decisivos para establecer el diagnóstico, cuando los argumentos clínicos no son concluyentes. En ocasiones se omiten elementos de importancia por parte de los familiares, por lo que se debe ser minucioso en el interrogatorio.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de sexo femenino, de 11 años de edad, con antecedente de padecer de hemoglobinopatía CC, que ingresa en el hospital por presentar fiebre intermitente de 3 semanas de evolución, y un estado nutricional por debajo del tercer percentil (peso/talla) para su edad y sexo. Además, manifiesta astenia, tendencia al sueño, dolor abdominal, diarreas líquidas acuosas, hepatomegalia de 3 cm, esplenomegalia de 2 cm y palidez cutáneo-mucosa. En el momento del ingreso el conteo global de leucocitos fue

de 25×10^9 con 0,80 segmentados, 0,05 monocitos, 0,15 linfocitos, hemoglobina 60 g/L, velocidad de sedimentación eritrocitaria de 140 mm/h, proteínas totales 50 g/L, aspartato transaminasa 40 UI, alanina aminotrasferasa 65 UI, g-glutamiltranspeptidasa 40 UI, creatinina 100 mmol/L, urea 8 mmol/L, ionograma: sodio 140 mEq/L, potasio 4,5 mEq/L, cloro 105 mEq/L. La radiografía de tórax mostraba escasas lesiones peri-hiliares derechas.

Además, el urocultivo fue negativo, el ecocardiograma sin alteraciones, la serología para VIH negativa, y la prueba de tuberculina de 0 mm. Ante esta situación se planteó la posibilidad de un proceso infeccioso intestinal de posible etiología bacteriana (*salmonella*) con repercusión sistémica, y se inicia tratamiento con ceftriaxone. Durante las primeras 48 horas se aprecia ligera mejoría (disminución de la fiebre y mejor estado general), pero posteriormente el estado de la paciente empeora. Se informa crecimiento de estafilococo coagulasa negativo en el hemocultivo y coprocultivo negativo, y teniendo en consideración que el cuadro febril persiste y no se observa mejoría clínica, se decide repetir ecocardiograma que se informa como negativo. Se suspende ceftriaxona (día 7 de tratamiento) y se decide iniciar tratamiento con trifamox (amoxicilina + sulfactan). Se mantiene el trifamox por 7 días sin respuesta clínica, y la hemoglobina disminuye a 50 g/L. Dada la fiebre persistente y el deterioro del estado general, la terapia antimicrobiana es sustituida por meropenen + vancomicina, que se mantiene por 10 días sin respuesta. Continúa la pérdida de peso, se detecta ascitis, la hepatomegalia alcanza los 6 cm, la velocidad de sedimentación eritrocitaria se mantiene en 140 mm/h y el leucograma continúa sin modificación. Después de reiterados interrogatorios, se logra obtener el dato de que el padre padece de tuberculosis (TB) activa, y que se encuentra ingresado en un hospital.

Se realiza entonces laparoscopia con biopsia hepática y cultivo del líquido ascítico. Los resultados de los cultivos en busca del bacilo tuberculoso resultaron negativos. La biopsia hepática se informó como hígado reactivo. Se realiza tomografía pulmonar que no aporta datos de interés. La prueba de tuberculina realizada a la madre presentó una induración de 3 mm. Con el apoyo del dato epidemiológico positivo para tuberculosis y la tórpida evolución clínica de la paciente, se discute y aprueba tratamiento antituberculoso. Después de 72 horas de terapia la fiebre desaparece, se incrementa el apetito y mejora el estado general. Al décimo día de iniciada la terapia antituberculosa, la velocidad de sedimentación eritrocitaria se reduce a 95 mm/h, la hepatomegalia a 3 cm, y el ultrasonido no detecta líquido ascítico. A los 21 días de terapia se detectan nódulos eritematosos en ambas regiones pretibiales, se interpreta como un eritema nudoso en el curso de una TB, las manifestaciones clínicas desaparecen con el uso de ibuprofeno. La paciente es egresada del hospital a las 6 semanas de tratamiento, con recuperación nutricional (25-50 percentil), velocidad de eritrosedimentación en 35 mm/h, hemoglobina 120 g/L, y sin manifestaciones clínicas.

DISCUSIÓN

Uno de los escenarios más frecuentes en la práctica médica es el enfrentarse al desafío diagnóstico del estado de fiebre prolongada, con o sin signos locales de enfermedad. El diagnóstico etiológico de estos cuadros clínicos ha fascinado y frustrado a los clínicos desde los primeros días de la termometría clínica.⁶ En 1961 Petersdorf y Beeson definieron los criterios de fiebre de origen desconocido, como la presencia de fiebre que superara los 38,3° C por 3 semanas o más, y que permaneciera sin diagnóstico después de una semana de investigaciones bajo ingreso hospitalario.⁷

Más recientemente *Durack* y *Street* revisaron la definición con énfasis en 4 tipos diferentes de fiebre de origen desconocido:⁸

- Fiebre de origen desconocido clásica (en enfermos ambulatorios, por lo general inmunocompetentes, y fiebre más de 38° C por más de 3 semanas, más de 2 visitas al médico, o 3 días de ingreso).
- Fiebre de origen desconocido asociada a neutropenia (en pacientes intensamente neutropénicos, específicamente con menos de 500 neutrófilos por mm, y fiebre más de 38° C de más de 3 días y cultivos negativos después de 48 horas).
- Fiebre de origen desconocido nosocomial (fiebre de más de 38° C con más de 3 días de duración durante una internación hospitalaria, y que no estaba presente al momento del ingreso).
- Fiebre de origen desconocido asociada a la infección por HIV (en enfermos infectados con el VIH, con o sin enfermedades marcadoras de sida, fiebre más de 38° C por más de 3 días en pacientes ingresados y 3 semanas en ambulatorios).

Las principales causas de fiebre de origen desconocido tradicionalmente pueden ser divididas en: de origen infeccioso, asociadas a desórdenes reumatólogicos, enfermedades malignas y de otras causas. La contribución relativa de cada categoría varía según área geográfica, edad del paciente y su competencia inmune. En una revisión sistemática publicada recientemente por *Chow* y *Robinson*,⁹ los desórdenes reumatólogicos aportaban el 9 % de los casos de fiebre de origen desconocido en la edad pediátrica, las enfermedades malignas el 6 %, las misceláneas el 11 %, el 23 % no tenía diagnóstico conocido, mientras que las causas infecciosas ocuparon el 51 % de todas las causas. El 59 % de todas las infecciones fue de etiología bacteriana, y la TB estaba incluida dentro de las 3 primeras causas, tanto en países subdesarrollados como desarrollados. Resultados similares se han reportado por otros autores.¹⁰⁻¹⁴

La frecuencia con que aparece la TB como causa de fiebre de origen desconocido varía en correspondencia con su prevalencia en diferentes países, pero independientemente de esto, siempre debe ser tenida en cuenta en el diagnóstico diferencial de esta entidad, por la importancia que implica iniciar tratamiento empírico ante una sospecha clínica/epidemiológica robusta.¹⁵

La forma clínica de TB que más frecuentemente se presenta como fiebre de origen desconocido, es aquella con signos y síntomas no específicos, y es de difícil diagnóstico. La enfermedad diseminada sin las características del patrón miliar en la radiografía de tórax, o la TB extrapulmonar sin características claras de localización, son las formas más frecuentes de localización.¹⁶ La confirmación de la presencia del bacilo en la enfermedad extrapulmonar es difícil por la relativa falta de accesibilidad de los instrumentos diagnósticos, y además los tejidos afectados típicamente son pausibacilares, lo que reduce la sensibilidad de dichos medios.¹⁷

La TB diseminada o miliar es aquella en la que el bacilo invade el torrente sanguíneo. Su presencia es sugerida por el patrón miliar en la radiografía de tórax, o inferida por la implicación objetiva de la médula ósea, el hígado o la afectación de 2 o más órganos no contiguos anatómicamente. Los signos físicos de esta enfermedad, en ocasiones, son escasos, por lo que la fiebre puede ser la única manifestación de la TB miliar, y presentarse como fiebre de origen desconocido. La presencia o ausencia de signos físicos dependen del órgano afectado, esta puede acompañarse de adenopatías generalizadas, hepatomegalia, esplenomegalia o meningitis basilar.

Dada la baja sensibilidad del cultivo y la observación directa de los bacilos ácido/alcohol resistentes en los fluidos corporales, la TB miliar tradicionalmente ha basado su diagnóstico en demostrar la presencia de granulomas en el pulmón u otros órganos que son parte del sistema reticuloendotelial implicados en el proceso miliar. El órgano preferido para confirmar diagnóstico histológico de TB miliar es el hígado, por la alta probabilidad de que contenga granulomas tuberculosos; le sigue en importancia la médula ósea y la biopsia transbronquial, que en ocasiones resulta de utilidad para establecer el diagnóstico.¹⁸ En esta entidad, en la que en ocasiones las manifestaciones clínicas y de laboratorio no son suficientes para establecer un diagnóstico de certeza, el patrón febril también aporta pistas importantes en cuanto a la presencia de la enfermedad. En dramático contraste con los patrones habituales de temperatura caracterizados por picos febriles en la tarde/noche, la TB miliar presenta picos febriles matutinos. Solo 3 entidades comparten este patrón febril atípico: la fiebre tifoidea, la poliarteritis nodosa y la TB miliar.^{18,19} El error diagnóstico y el retardo en iniciar el tratamiento tiene serias implicaciones en la sobrevida de estos pacientes.²⁰ Esta observación y las dificultades propias asociadas al diagnóstico de esta afección, justifican el tratamiento empírico en los pacientes que se logre establecer adecuado índice de sospecha, aun en ausencia de confirmación.²¹

La TB puede afectar virtualmente a cualquier órgano, y cualquier localización de la TB puede presentarse como fiebre de origen desconocido. Muchos pacientes con TB miliar presentan localización específica de la enfermedad en el pulmón, desde donde el microorganismo gana entrada al torrente sanguíneo. En otros puede presentarse como infección no localizada, llamada sepsis tuberculosa o enfermedad de Landouzy.²² En algunos pacientes, la enfermedad se presenta, con manifestaciones predominantemente hepáticas o exclusivas de este órgano, o manifestaciones de compromiso de las vías biliares. En un estudio realizado en la India, la TB hepática fue la causa más común de hepatitis granulomatosa.²³ El bazo es el órgano afectado en el 10 % de los casos de TB abdominal, y la manifestación clínica más común es la esplenomegalia.

En los estudios imaginológicos pueden apreciarse masas múltiples o únicas intraesplénicas.²⁴ La afectación renal puede transcurrir clínicamente silente, sospechada solo por la hematuria o la piuria estéril. Eventualmente aparecen imágenes hipodensas en la corteza renal, distorsiones del sistema colector, aunque estas alteraciones pueden evidenciarse tardíamente. La TB peritoneal también puede eludir el diagnóstico debido a la escasez de síntomas localizados. La TB gastrointestinal puede ser confundida con la enfermedad de Crohn,²⁵ mientras que la TB ganglionar, en ocasiones, puede afectar ganglios en localizaciones inusuales, resultando en manifestaciones clínicas proteiformes acompañadas de fiebre que oscurecen el diagnóstico.^{26,27}

En un paciente con fiebre de origen desconocido con justificadas sospecha de TB, en el que su condición clínica se deteriora, debe ser evaluada la terapia empírica antituberculosa, teniendo en consideración que en muchos casos el diagnóstico se establece sobre la base de la respuesta terapéutica.²⁸ Algunos autores reportan que la terapia empírica establece el diagnóstico en el 43 % de los casos de fiebre de origen desconocido causados por TB.

El diagnóstico de TB debe ser considerado en todo paciente con fiebre de origen desconocido, en especial, en pacientes con riesgos particulares para esta afección. Pocas veces la familia admite un contacto de tuberculosis, ya sea familiar o de otro tipo, y se debe insistir en el interrogatorio hasta agotar las posibilidades. La interacción con la atención primaria es una fuente inestimable de información que debe ser explotada al máximo, ya que permite vincular los criterios clínicos a los epidemiológicos. El caso presentado es un ejemplo de trabajo sistemático y organizado que permitió establecer una conducta adecuada ante un caso de difícil diagnóstico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brewis EG. Child care in general practice undiagnosed fever. *Br Med J.* 1965;1:107.
2. Bourrillon A. Management of prolonged fever in infants. *Arch Pediatr.* 1999;6:330.
3. Lohr JA, Hendley JO. Prolonged fever of unknown origin: a record of experiences with 54 childhood patients. *Clin Pediatr (Phila).* 1977;16:768.
4. McClung HJ. Prolonged fever of unknown origin in children. *Am J Dis Child.* 1972;124:544.
5. Durack DT. Fever of unknown origin. In: Mackowiak PA, ed. *Fever basic mechanisms and management.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 237-49.
6. Petersdorf R, Beeson P. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine.* 1961;40:1-30.
7. Durack D, Street A. Fever of unknown origin: reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis.* 1991;11:35-51.
8. Chow A, Robinson JL. Fever of unknown origin in children: a systematic review. *World J Pediatr.* Feb 2011;7(1):5-10.
9. Jin-ling M, Jian C, Yu-tang W, Yan-yan G, Qing-yi M. Etiology and clinical features of Fever of unknown origin. *Acta Academiae Medicinae Sinicae.* 2011;33(1):83-7.
10. Goto M, Koyama H, Takahashi O. A retrospective review of 226 hospitalized patients with fever. *Intern Med.* 2007;46:17-22.
11. Chin C, Lee SS, Chen YS. Mycobacteriosis in patients with fever of unknown origin. *J Microbiol Immunol Infect.* 2003;36:248-53.
12. Ammari F. Fever of unknown origin in North Jordan. *Trop Doct.* 2006;36:251-3.
13. Erten N, Saka B, Ozturk G. Fever of unknown origin: a report of 57 cases. *Int J Clin Pract.* 2005;59:958-60.
14. Bryan CS, Ahuja D. Fever of Unknown Origin: Is There a Role for Empiric Therapy? *Infect Dis Clin N Am.* 2007;21:1213-20.
15. Cunha BA, Krakakis J, McDermott BP. Fever of unknown origin (FUO) caused by military tuberculosis: diagnostic significance of morning temperature spikes. *Heart Lung.* 2009;38:77-82.
16. Ritis K, Tzoanopoulos D, Speletas M. Amplification of IS6110 sequence for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex in HIV-negative patients with fever of unknown origin and evidence of extrapulmonary disease. *J Intern Med.* 2000;248:415-24.

17. Cunha BA. Fever of unknown origin: focused diagnostic approach based on clinical clues from the history, physical examination and laboratory tests. *Infect Dis Clin North Am.* 2007;21:1137-88.
18. Wang JY, Hsueh PR, Wang SK. Disseminated tuberculosis: a 10-year experience in a medical center. *Medicine.* 2007;86:39-46.
19. Bofinger JJ, Schlossberg D. Fever of unknown origin caused by tuberculosis. *Infect Dis Clin N Am.* 2007;21:947-62.
20. Rubin ZA, Leonard MK, Martin GS. Brief report: tuberculosis sepsis and activated protein C. *Am J Med Sci.* 2006;332:48-50.
21. Kochar R, Fallon MB. Pulmonary Diseases and the Liver. *Clin Liver Dis.* 2011;15(1):21-37.
22. Lundstedt C, Nyman R, Brismar J, BrismarJ, Hugosson C, Kagevi J. Imaging of tuberculosis. Abdominal manifestations in 112 patients. *Acta Radiol.* 1996;37:489-95.
23. Matos MJ, Bacelar MT, Pinto P, Ramos I. Genitourinary tuberculosis. *Eur J Radiol.* 2005;55(2):181-7.
24. Golden MP, Vikram HR. Extra pulmonary tuberculosis. An Overview. *Am Fam Physician.* 2005;72(9):1761-8.
25. Akcam M, Artan R, Yilmaz A. Abdominal tuberculosis in adolescents: difficulties in diagnosis. *Saudi Med J.* 2005;26:122-6.
26. Sharma SK, Mohan A. Extrapulmonary tuberculosis. *Indian J Med Res.* 2004;120:316-53.
27. Tal S, Guller V, Gurevich A, Levi S. Fever of unknown origin in the elderly. *J Intern Med.* 2002;252:295-304.
28. Onal IK, Cankurtaran M, Cakar M. Fever of unknown origin: what is remarkable in the elderly in a developing country? *J Infect.* 2006;52:399-404.

Recibido: 10 de mayo de 2012.

Aprobado: 31 de mayo de 2012.

Lázaro Arturo Vidal Tallet. Hospital Pediátrico "Eliseo Noel Caamaño". Santa Isabel y América. Matanzas, Cuba. Correo electrónico: amaury.mtz@infomed.sld.cu