



## Fiebre de origen desconocido

Fever of unknown origin

Azucena Lorenzo Reyes<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0247-4387>

Luis Amado Quintana López<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0321-2175>

<sup>1</sup>Hospital Universitario "General Calixto García", Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad "General Calixto García". La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [azukenalorenzoreyes@gmail.com](mailto:azukenalorenzoreyes@gmail.com)

### Cómo citar este artículo

Lorenzo Reyes A, Quintana López LA. Fiebre de origen desconocido. Arch Hosp Univ "Gen Calixto García" [Internet]. 2020;8(3):449-56. Acceso: dd/mm/2021. Disponible en: <http://www.revcalixto.sld.cu/index.php/ahcg/article/view/573>

---

### RESUMEN

**Introducción:** La fiebre de origen desconocido (FOD) representa un reto médico pese nuevas tecnologías y herramientas diagnósticas. Entre las principales causas en grupo neoplásico, se destacan leucemias y linfomas. Estas pueden superponerse, como expresión de enfermedades neoplásicas no sólidas del sistema hemolinfopoyético.

**Objetivo:** Describir elementos clínicos, complementarios, y terapéuticos de un caso de fiebre de origen desconocido con diagnóstico definitivo de leucemia linfoblástica aguda de estirpe B en el curso de un linfoma no Hodgkin variedad linfoblástico.

**Caso clínico:** Paciente masculino de 37 años de edad con cuadro febril de 3 meses de evolución, lumbociatalgia y pérdida de peso; 1 ingreso hospitalario previo sin diagnóstico; examen físico: adenopatías e íctero. Los exámenes de laboratorio, imagen e histología complementaron el diagnóstico. El tratamiento médico proporcionó ligera mejoría de síntomas, aunque tuvo desenlace sombrío.

**Conclusiones:** Se presentó un caso de fiebre de origen desconocido, cuya etiología se evidenció superposición de 2 enfermedades neoplásicas no sólidas del sistema hemolinfopoyético. Se instaló una leucemia linfoblástica aguda (estirpe B) en un linfoma no Hodgkin linfoblástico, hallazgo que, aunque descrito, no resulta tan frecuente. Su diagnóstico precoz, facilitaría tratamiento definitivo oportuno, pese a su pronóstico.

**Palabras clave:** Fiebre de origen desconocido; leucemia-linfoma linfoblástico de células precursoras; linfoma no Hodgkin.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** Fever of unknown origin (FUO) represents a challenge for doctors, despite new technologies and tools for diagnosing. Among the main causes in neoplasia group, leukaemias and lymphomas are remarkable, diseases which might change or coexist to one another, as expression of non-solid haematology neoplastic entities.

**Objective:** To describe clinical, laboratory and therapeutic elements of a case with fever of unknown origin secondary to type B acute lymphoblastic leukaemia, in a lymphoblastic non-Hodgkin's lymphoma.

**Case report:** A 37 year old male patient with 3 month period of fever, lumbosciatalgia and weight loss, 1 previous admission without final diagnosis, on physical examination there were palpable gland and jaundice. Laboratory, images and histology tests complemented diagnosis. With medical treatment there was a slightly symptomatic improvement, but the case had a fatal outcome.

**Conclusions:** It has been presented a fever of unknown origin case that was diagnosed as expression of combined non-solid haematology neoplastic entities. Final diagnosis of type B acute lymphoblastic leukaemia was made, in a lymphoblastic non-Hodgkin's lymphoma which, despite being described, it is not so common. Its early diagnosis, might facilitate an adequate treatment, even its not well prognosis.

**Keywords:** Fever of unknown origin; precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma; non-Hodgkin's lymphoma.

---

## INTRODUCCIÓN

La fiebre de origen desconocido (FOD) representa un reto para el médico, pese nuevas tecnologías y herramientas diagnósticas. Se clasifica en cuatro grupos:<sup>(1)</sup> clásica, asociada a servicios de salud, asociada



a VIH y en pacientes inmunodeprimidos. La FOD clásica incluye: Fiebre > 38,3°C (101°F) al menos en dos ocasiones; duración ≥ 3 semanas de la enfermedad; sin compromiso inmunitario conocido; y diagnóstico que permanece incierto después de anamnesis minuciosa, exploración física y estudios complementarios inteligentes.<sup>(2)</sup>

Otra clasificación de enfermedades causantes de FOD: infecciosas, malignas, enfermedades inflamatorias no infecciosas (NIID), misceláneas y no diagnosticadas, en países desarrollados, las NIID ocupan un lugar importante; en países en vías de desarrollo, prevalecen las enfermedades infecciosas.<sup>(3,4)</sup>

Las pistas clínicas son elementos que orientan a qué estudios realizar y posibles etiologías. Debe realizarse minuciosa anamnesis y examen físico, que apoyen a realizar estudios diagnósticos. Entre los estudios de laboratorio (hemograma, función hepática, serologías, cultivos bacterianos, autoanticuerpos), de imagen (ultrasonidos, rayos X, tomografías), medicina nuclear (Tomografía con emisión de positrones), y estudios invasivos (biopsia médula ósea, hepática). Al final, el diagnóstico dependerá de la mezcla de elementos clínicos y de diferentes estudios realizados.<sup>(5,6)</sup>

En el caso presentado, se manifiesta un florido cuadro clínico que sugiere varias etiologías, en paciente adulto joven, con rápido deterioro del estado general; un ingreso hospitalario previo, sin diagnóstico definitivo, a pesar de estudios inteligentes.

El abordaje de la fiebre de origen desconocido es de interés del internista, por tener un gran número de causas con variadas formas de presentación. Todo caso descrito, es una herramienta más para descifrar esta enigmática enfermedad. Este caso en particular, podría resultar de interés para la comunidad científica, por presentarse como superposición entre enfermedades malignas del sistema hemolinfopoyético y la importancia de su diagnóstico precoz definitivo.

## CASO CLÍNICO

Datos generales: paciente masculino de 37 años de edad, color de piel mestizo, de ocupación profesor de educación física, estado civil casado, procedencia rural con animales domésticos (cerdos, gallinas).

Antecedentes patológicos personales: asma bronquial intermitente desde los 2 años sin crisis en los últimos 10 años y sin tratamiento; bebedor social y exfumador hace 10 años (fumó por 10 años 1 caja de cigarrillos/día).

Antecedentes familiares: hermano gemelo: hernia discal lumbar.

Motivo de ingreso: "dolor articular".

Cuadro clínico: hace 6 meses presentó dolor en articulaciones de caderas, hombros y rodillas de forma migratriz y asimétrica con irradiación neurálgica (lumbociatalgia mayormente), asociada a aumento de volumen y enrojecimiento de la articulación; el dolor se intensificaba con ejercicio físico ligero y no se



modificaba a lo largo del día, provocó encamamiento del paciente; el alivio del dolor fue parcial con administración de morfina (familiares no precisan dosis ni frecuencia de administración); lo anterior se asoció a pérdida de peso de 8-10 libras. aproximadamente, astenia y anorexia marcada. Hace 3 meses, al cuadro anterior se le añadió fiebre persistente de 38,5-39°C que se presentaba en cualquier momento del día asociada a escalofríos intensos, sin sudoraciones, con ligero alivio con dipirona (500 mg) 2 tabletas cada 6 horas. Niegan otros síntomas. Se ingresó en otra institución, donde se realizaron estudios y se diagnosticó "Espondiloartrosis", siendo egresado sin tratamiento ni mejoría del cuadro clínico. Familiares traen al paciente a nuestro centro hospitalario y se decide su ingreso para estudio y tratamiento.

Datos positivos al examen físico:

Facies: antálgica.

Actitud o postura: decúbito supino.

Deambulacion: marcha antálgica.

Temperatura: 38,5°C.

Piel: íctero de tonalidad flavínica y de intensidad moderada, petequias generalizadas; tatuajes en región anterior de tórax.

Mucosas: normohídricas y moderadamente hipocoloreadas e ictéricas.

Cuello: se palpan paquetes de adenopatías bilaterales en cadenas cervicales posteriores, (superficial y profunda), submentoniana, retroauriculares, de tamaño aproximado 1-3 cm de diámetro, de superficie bien delimitada, sin alteraciones en la piel que recubre, de consistencia elástica, movibles, no dolorosas a palpación, la mayor en cadena cervical posterior izquierda.

Abdomen: blando, no doloroso a palpación superficial, ni profunda. Hepatomegalia a predominio de lóbulo izquierdo, que rebasa 3 cm el reborde costal derecho, dolorosa, de superficie lisa y bordes romos.

Regiones inguino-cruales: se palpan paquetes de adenopatías bilaterales, de iguales características a las descritas en cuello, la mayor en región inguinal izquierda.

SOMA: hombro izquierdo: dolor a movilización pasiva y activa en todos los movimientos con crepitación palpable. Articulación sacroilíaca: Maniobras de Lasègue, Bragard, y Fabere positivas en miembro inferior derecho (MID).

Complementarios:

El paciente presentaba pancitopenia que se instaló de gradualmente:

-Anemia severa normocítica normocrómica (hemoglobina 12-14-9-5,3-7,3-9,2 g/L; VCM 80-73-84 f/L; HCM 27-26-28 pg) con hierro sérico normal, pero capacidades anormales (hierro sérico 25; ferritina



elevada 2862-502 ng/ml; transferrina disminuida 1,9-1,8 g/L) y conteo de reticulocitos aumentados ( $8-20 \times 10^{-3}$ ).

-Trombocitopenia severa (plaquetas 120-205-180-27-11-31-60  $\times 10^9/L$ ) sin modificación de coagulograma (TP: 13-14-15 seg; TPT 40-28-39 seg).

-Leucopenia ligera a predominio mayormente linfocítico, que evolutivamente se tornó leucocitosis ligera (WBC 7-5-3-6-5-4-6-12  $\times 10^9/L$ ; G: 65-25-52-60-40-56-28-56-64-50 %; L: 33-60-47-40-60-40-69-40-36-50 %; M: 2-4-1-4 %).

La velocidad de eritrosedimentación (76-85-51-95-120-140 mm/h) estaba acelerada hasta alcanzar niveles centenarios con Proteína C reactiva y células LE positivas. Sin embargo, el factor reumatoideo fue negativo, y los complementos normales (C3: 2,07-1,6-1,73 g/L; C4: 0,45-0,40-0,30 g/L).

El perfil hepático mostró citolisis asociado a colestasis (TGP 42-63-122 UI; TGO 43-29-117 UI; GGT 125-137-416 UI; LDH 937-588-836 UI; bilirrubina total 8,3-53 a expensas de directa 4,0-40; amilasa 79). Con valores normales de glucemia, colesterol y triglicéridos.

El perfil renal presentaba tendencia al aumento de los azoados (creatinina 88-81 mmol/L; urea 12-5-4-3 mmol/L; ácido úrico 473-453-172-453 mmol/L; proteínas totales 74-76-61-69-73 g/L; albúmina 33-48-30-45 g/L) con hematuria y albuminuria (Parcial de orina: Hematíes 15 x C; albúmina trazas; cilindros epiteliales).

Además, habían evidencias de osteolisis como posible patogenia del dolor (fosfatasa alcalina 358-399-602 UI; calcio: 2,44-2,51; fósforo: 0,70-1,73).

Otros estudios fueron negativos (VDRL No reactiva, VHB No reactiva, VHC No reactiva, VIH ELISA: No reactiva, electroforesis de proteínas: normal, Test de Coombs PAD y PAI negativas, Test de Mantoux 0 mm.

-No reactivos de: ANA, ANCA, AntiSm.

Estudios de microbiología: Urocultivo: 100 000 UFC/mL Pseudomona y Klebsiella (ambos sensibles a aztreonam y norfloxacin); Escherichia coli (resistente a todo).

Resto negativo (coprocultivo, exudado uretral, hemocultivo).

En los hallazgos imagenológicos se mostraban:

-Ultrasonido articular: engrosamiento de piel 4 mm. No alteraciones en plano muscular. Ligera cantidad de líquido en espacio sinovial de articulación radio-ulnar izquierda. Caras articulares y cartílago articular conservados. No colecciones.



-Ultrasonido de rastreo ganglionar: Adenopatía submentoniana de aspecto inflamatorio. Adenopatía retroauricular izquierda y múltiples adenopatías inguinales bilaterales hipoecogénicas, algunas con hilio definido, redondeadas.

-Ultrasonido abdominal simple: Hígado, vesícula, páncreas, bazo y riñones de aspecto normal. No adenopatías intraabdominales. No líquido libre abdominal.

-Survey óseo: Cráneo no alteraciones; tórax no alteraciones; pelvis no alteraciones; columna lumbosacra con rectificación de lordosis lumbar con estrechamiento de espacio L5-S1.

-Ecocardiograma: normal.

-TAC tórax-abdomen simple: derrame pleural ligero bilateral a predominio derecho. No adenopatías mediastinales. No alteraciones pleuropulmonares. Hepatomegalia homogénea y bazo homogéneo mide 11 cm.

-RMN columna lumbosacra: Hernia discal L5-S1, varias imágenes heterogéneas en T2, hipointensas en T1 y predominantemente hiperintensas en STR en todos los cuerpos vertebrales que no rompen con la cortical ni modifican altura.

Estudios histológicos:

-Medulograma: dos intentos secos.

-Biopsia de médula ósea: Leucemia linfoblástica/Linfoma con infiltración total de médula ósea y extensas áreas de necrosis. CD 10 positivo masivo. MPO en población mieloides residual. TDT negativo. PAX 5 no evaluable.

-Biopsia de ganglio inguinal izquierdo: Linfoma linfoblástico/LLA. CD20 positivo focal, CD3 negativo, CD 10 positivo difuso, TDT positivo débil.

## Tratamiento

Teniendo en cuenta los antecedentes de hábitos tóxicos, los síntomas de fiebre crónica con escalofríos, síndrome general, dolores óseos; signos como adenopatías generalizadas indoloras: se planteó como posible diagnóstico nosológico linfoma No Hodgkin. Los resultados de laboratorio complementaron la sospecha de infiltración medular con consiguiente insuficiencia por pancitopenia, el aumento de reactantes de fase aguda y elementos de osteolisis (laboratorio e imagenológico); por ello se aplicó escala analgésica en ascenso con coadyuvantes: dipirona (500 mg) + amitriptilina (25 mg), luego tramadol (100 mg) + gabapentina (300 mg), con períodos de alivio.

Además, la ictericia flavínica con petequias y hepatomegalia homogénea (según TAC), añadido al aumento de reactantes de fase aguda y reticulocitos, hematuria e insuficiencia hepática, se interpretó como anemia hemolítica autoinmune (a pesar de que la prueba de Coombs fue negativa, lo cual ocurre en 20 %, <sup>(5)</sup> por lo cual se indicó tratamiento esteroideo con prednisolona (20 mg) 1 tableta cada 8 horas



vía oral, con respuesta de desaparición de petequias, alivio del dolor intermitente, y disminución del tamaño de adenopatías. También fue necesario realizar transfusiones (glóbulos rojos y concentrados de plaquetas) para mejoría de hemostasia para realizar biopsia.

Teniendo en cuenta el resultado del urocultivo, a pesar de que el paciente no presentaba síntomas disúricos, se empezó tratamiento con ciprofloxacino, basado en que, ante leucopenia con fiebre y cultivo positivo, se debe administrar antibióticos.<sup>(5)</sup> El paciente presentó remisión intermitente de fiebre y mejoría de estado general.

### **Evolución**

Tras recibir los resultados de Histología, se traslada al paciente a servicio de Hematología para tratamiento específico, donde presenta evolución tórpida en 24 horas hacia fallo multiórgano, con posterior fallecimiento.

Diagnósticos finales:

- Leucemia linfoblástica aguda de estirpe B en el curso de un linfoma no Hodgkin variedad linfoblástico.
- Infección del tracto urinario mixta secundaria a Pseudomona, Klebsiella, Escherichia coli tratada.

### **COMENTARIO**

Resulta siempre un reto para el internista, cualquier caso de fiebre de origen desconocido. Se conoce que aproximadamente un 25 % de los casos incluyen enfermedades neoplásicas.<sup>(2,3)</sup> A su vez, siendo malignas, pueden coincidir o superponerse.<sup>(7)</sup> En este caso, se comportó como superposición de dos enfermedades neoplásicas no sólidas del sistema hemolinfopoyético: Se instala una leucemia linfoblástica aguda (estirpe B) en un linfoma no Hodgkin linfoblástico, hallazgo que, aunque descrito, no resulta tan frecuente. El desenlace fatal de forma lamentable -multifactorial en el paciente-, puede contribuir a motivar a quienes asisten a pacientes con fiebre de origen desconocido, a realizar el diagnóstico precoz confirmatorio, en interés de lograr un tratamiento específico y de evitar las complicaciones de la enfermedad causal.

### **REFERENCIAS**

1. Valdez Alvarez K, Tamargo Barbeito TO. Caracterización de pacientes con fiebre recurrente de origen desconocido. Rev Cubana Med [Internet]. 2020;58(4):[aprox. 5 p.]. Acceso: 28/04/2020. Disponible en: <http://www.revmedicina.sld.cu/index.php/med/article/view/1318>



2. Mulders-Manders, Engwerda, Simon, van der Meer, Bleeker-Rovers. Long-term prognosis, treatment, and outcome of patients with fever of unknown origin in whom no diagnosis was made despite extensive investigation: A questionnaire based study. *Medicine (Baltimore)*. Jun 2018;97(25):e11241.
3. Kotsiri I, Panotopoulos C, Magiorkinis E. The Role of PET/CT in the Investigation of Fever of Unknown Origin. *JAMMR [Internet]*. 16 Apr 2020;32(5):71-82. Access: 20/02/2020.  
<https://www.journaljammr.com/index.php/JAMMR/article/view/30417>
4. Fernandez C, Beeching NJ. Pyrexia of unknown origin. *Clin Med (Lond)* 2018;18(2):170-4.
5. Simón Pita AM. Importancia de la morfología en el diagnóstico hematológico. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]*. 2019;35(3):[aprox. 8 p.]. Acceso: 28/04/2020. Disponible en:  
<http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/103>
6. Bidot Peralta C. Importancia de la investigación de los anticuerpos plaquetarios por la prueba de Miescher en la resolución de 6 casos interesantes. *Rev Cubana Med [Internet]*. 2020;5(4):[aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.revmedicina.sld.cu/index.php/med/article/view/684>
7. Mancero Rodríguez MJ, Arellano Salinas KD, Santo Cepeda KA, Rodríguez Revelo ME. Leucemia linfoblástica aguda diagnóstico. *RECIMUNDO*. 2020;4(2):53-63. Acceso: 28/04/2020. Disponible en:  
[https://doi.org/10.26820/recimundo/4.\(2\).mayo.2020.53-63](https://doi.org/10.26820/recimundo/4.(2).mayo.2020.53-63)

### Conflicto de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

Recibido: 20/12/2020.

Aprobado: 29/12/2020.

