

## FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO. PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO.

### FEVER OF UNKNOWN ORIGIN: A CASE REPORT

CRISTIAN DAMIAN FERREYRA, HUMBERTO MANDIROLA,  
MARIA LAURA BAZAN, NOELIA AYALA

*Hospital Naval de Puerto Belgrano. Punta Alta. Argentina*

#### RESUMEN

La fiebre de origen desconocido (FOD) constituye una forma de presentación atípica o infrecuente de una patología común, que se manifiesta como una alteración rara. No se ha consensuado el diagnóstico de FOD de manera sistemática, sino que se establece a medida que evoluciona el cuadro sin un hallazgo etiológico cierto. El tratamiento es muy discutido y no existe consenso al respecto. Caso clínico: se presenta el caso de un paciente de sexo masculino de 45 años, que consulta a la guardia médica del Hospital Naval Puerto Belgrano (HNPB) por fiebre persistente con 6 días de evolución, acompañada de cefalea frontal y dolor abdominal generalizado. Refiere haber tomado levofloxacina (500mg/día). Al examen físico presenta lucidez, signos vitales conservados, hemodinámicamente estable sin particularidades en la semiología cardiovascular y respiratoria. Estudios de laboratorio, ecográficos y colangio pancreatografía por resonancia magnética descartaron un proceso obstructivo y/o infeccioso (bacteriológico/viral) y tumoral. Por tomografía axial computada de cerebro, tórax,

abdomen y pelvis se informó una lesión parietal en ángulo esplénico del colon y se indicó una colonoscopia sin hallazgo de patología neoplásica. El cuadro febril persistente se trató con antibióticos de forma empírica y con corticoides (meprednisona). Conclusiones: La evolución del paciente fue favorable. Fue definido como enfermedad de Still por exclusión, considerando los resultados negativos de los diferentes estudios impartidos. Se otorgó alta hospitalaria sin secuelas.

**Palabras clave:** Fiebre de origen desconocido, enfermedad de Still, adulto.

#### ABSTRACT

Fever of unknown origin (FUO) is an atypical or infrequent presentation of a common pathology, which manifests itself as a rare disorder. Currently, it has not been possible to formulate the diagnosis of FUO in a systematic way, with the difficulties that it entails in order to address a behavior in this regard. The diagnosis is made as the picture evolves without a true etiological finding. Treatment is much discussed with no consensus about it. Clinical Case: the case of a 45-year-old male patient is presented, who consults the doctor on-call at the Puerto Belgrano Naval Hospital for persistent fever for 6 days, accompanied by frontal headache and generalized abdominal pain. He refers having taken levofloxacin (500mg/ day). At the physical examination he shows alertness, preserved vital

---

#### Correspondencia:

Cristian Ferreyra. Hospital Naval de Puerto Belgrano.  
Punta Alta. Argentina.

E-mail: ferreyra.cristian.damian@gmail.com; hmandirola@gmail.com;  
mlaubazan@hotmail.com; noeliabayala@gmail.com.

**Recibido:** 13 de noviembre de 2018

**Aceptado:** 20 de septiembre de 2019

signs, hemodynamic stability without particularities in cardiovascular and respiratory semiology. Laboratory, ultrasound and magnetic resonance cholangio-pancreatography studies ruled out an obstructive and / or infectious (bacteriological/ viral) disease and tumor process. Computed axial tomography of the brain, thorax, abdomen and pelvis reported a parietal lesion in the splenic angle of the colon, and a colonoscopy was reported without findings of neoplastic pathology. The persistent febrile condition was treated with antibiotics empirically and with corticosteroids (meprednisone). Conclusions: The evolution of the patient was favorable. A diagnosis of Still's disease was reached by exclusion, considering the negative results of the different studies carried out. Hospital discharge was granted without sequelae.

**Keywords:** Fever of unknown origin, Still's disease, adult

## INTRODUCCIÓN

La fiebre de origen desconocido (FOD) definida como una enfermedad febril se caracteriza por: 1) duración al menos 15 días o más; 2) temperatura mayor o igual a 38,3°C al menos en tres ocasiones; 3) imposibilidad de lograr un diagnóstico etiológico después de una semana de evaluación con el paciente internado (1).

El cuadro clínico de la FOD puede ser ocasionado por más de doscientas enfermedades de etiología diversa, con dificultades para lograr un algoritmo diagnóstico que cubra todas las sintomatologías (1). En general, la FOD constituye una forma de presentación atípica o infrecuente de una patología común, identificada como una alteración rara (1).

En base al agente etiológico la FOD puede agruparse en cuatro categorías con distinta incidencia: 1) Infecciones (30-40%); 2) Neoplasias (20-30%), fiebre neoplásica asociada a tumores con elevados niveles de IL-6; 3) enfermedades del colágeno (10-20%); 4) Otras patologías (15-20%) (1). La tipificación de las distintas etiologías reportadas, se basa en la población en estudio y el área geográfica considerada (1).

La enfermedad de Still del adulto es un trastorno inflamatorio sistémico de etiología desconocida,

descrita por primera vez en el adulto por Eric Bywaters (1971) (3). Debido a la rareza de la enfermedad, el tratamiento no se basa en ensayos clínicos controlados, sino más bien ideas de informes de casos, casos series y extrapolación de experiencias en pacientes con artritis sistémica idiopática juvenil y enfermedades autoinflamatorias.

En la epidemiología no hay consenso en la incidencia y prevalencia de la enfermedad de Still en diferentes poblaciones, pero en la serie francesa la incidencia estimada fue

de 0,16 por 100.000 habitantes. Se considera que afecta en la misma proporción tanto a hombres como a mujeres, pero las series publicadas después de los años 80 muestran un predominio del género femenino. Aunque su presentación se puede dar a cualquier edad, en general se inicia antes de los 35 años, con una distribución bimodal como lo muestra la serie francesa, pero que no se cumple en todas las series; así el informe japonés mostró que el 50% de los pacientes eran mayores de 40 años (4).

Los principales criterios diagnósticos para enfermedad de Still incluyen artralgia durante más de 2 semanas, fiebre alta intermitente durante más de 1 semana, erupción cutánea característica y recuento de glóbulos blancos por encima de 10.000. Los criterios menores incluyen dolor de garganta, linfadenopatía y/o esplenomegalia, pruebas de función hepática anómalas y factor reumatoide y ANA negativos. Con frecuencia se encuentran niveles elevados de ferritina, lo que puede contribuir a esclarecer el diagnóstico (5).

## CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 45 años de edad, de la ciudad de Bahía Blanca, provincia de Buenos Aires, que consultó al servicio de guardia médica del Hospital Naval Puerto Belgrano (HNPB) por presentar fiebre persistente con 6 días de evolución, acompañado de cefalea frontal y dolor abdominal generalizado tipo cólico (intensidad 8/10) con cuadros de diarrea. Como antecedente de enfermedad actual refirió haber tomado levofloxacina 500mg/día. Al examen físico, paciente presenta lucidez, sin foco neurológico, vigíl; buena mecánica respiratoria sin ruidos agregados. Hemodinámicamente estable sin particularidades en la semiología cardiovascular. Abdomen blando depresible, indoloro, ruidos hidro-aéreos positivos. Refiere no haber viajado a ninguna parte en el transcurso de los últimos 10 meses. El paciente fue internado por 12 días para el diagnóstico presuntivo de FOD. Sus signos vitales siempre mantuvieron parámetros conservados, salvo la fiebre persistente. Dado los estudios solicitados y sus respectivos resultados, se fueron descartando patologías sospechadas. Desde su admisión a la sala de cuidados, presentó elevación de las enzimas hepáticas y reactantes de fase aguda (ver resultado de laboratorio), con diarrea acuosa e hipoacolia.

## RESULTADOS

El cuadro obstructivo/infeccioso hepático se descartó con los estudios complementarios de Ecografía, analítica sanguínea y Colangio por Resonancia Magnética. Los estudios de tomografía axial computada de cerebro, tórax, abdomen

y pelvis informaron una lesión parietal en ángulo esplénico del colon, que por colonoscopia se descartó una patología neoplásica, sin hallazgos de proceso tumoral.

El cuadro febril persistente se trató con antibióticos de forma empírica. Dado los hemocultivos negativos, los estudios sanguíneos sin resultado positivo a noxa biológica, la punción lumbar y el resto de estudios complementarios sin valores patológicos, se descartó proceso infeccioso (bacteriológico/viral) y tumoral. El tratamiento con corticoide (meprednisona) revirtió el cuadro febril persistente, y se toma el mismo como una manifestación de la enfermedad de Still de origen reumatológico por exclusión.

### ESTUDIOS REALIZADOS

**Radiológicos de Tórax y Abdomen.** No presentaron particularidades (Figuras 1,2,3,).

**Ecografía abdominal.** Hígado: de forma, tamaño y ecoestructura conservada. Colédoco de 2.9 cm. Vía biliar: intra y extrahepática no dilatada. Vesícula: De paredes finas, alitiásica. Páncreas: De forma, tamaño y ecoestructura conservada. Riñones: De forma, tamaño y ecoestructura conservada, guardando una situación anatómica correcta y adecuada relación córtico-calicial. No se observa líquido libre en cavidad abdominal.

### Tomografía Axial Computada Multislice (TAC)

TAC de cerebro, tórax, abdomen y pelvis, antes y después de inyectar sustancia de contraste iodado por vía endovenosa y con contraste oral de agua.

**Cerebro:** Sistema ventricular medial, simétrico y no mostró dilatación. La Línea media se observó centrada. No se reconocieron áreas de realce anormal luego de la administración de contraste endovenoso. Las estructuras de la calota craneana con ventana ósea adecuada y reconstrucción 3D no revelaron alteraciones.

**Tórax:** Glándula tiroides mostró tamaño, morfología y densidad conservada. No se observaron adenomegalias supraclaviculares ni axilares. Mediastino centrado libre de adenomegalias. Leve derrame pleural en base izquierda y laminar derecho. No se observó derrame pericárdico. Las imágenes que exploran el parénquima pulmonar revelaron la presencia de atelectasias laminares bibasales y bandas parenquimatosas en ambos lóbulos inferiores.

**Abdomen y pelvis:** La glándula hepática mostró tamaño y morfología conservada con sutiles signos de esteatosis difusa. No se reconocieron lesiones focales. No se observaron alteraciones de la vía biliar intra ni extrahepática.

**Páncreas y glándulas suprarrenales:** Eran de caracteres tomográficos conservados. Leve esplenomegalia de densidad homogénea. Ambos riñones mostraron tamaño y morfología conservada. Adecuada concentración renal bilateral de la sus-



Figura 1. Radiografía de tórax de frente



Figura 2. Radiografía de abdomen, frente.



**Figura 3. Radiografía de abdomen, perfil.**

tancia de contraste endovenoso administrada. Sin evidencia de dilatación de los sistemas colectores renales.

Ganglios retroperitoneales y mesentéricos en rango no adenomegálico. Se observó un engrosamiento de la pared del colon a nivel del ángulo esplénico que por sectores alcanza los 12mm y está asociado a alteración densitométrica de los planos circunvecinos. En base a estos hallazgos fue necesario evaluar con colonoscopia directa para toma de biopsia y descartar lesión orgánica. Divertículos colónicos no complicados. Proseguido el estudio hasta la pelvis se advirtió vejiga de paredes regulares sin imágenes endoluminales. Próstata y vesículas: se observaron seminales de caracteres tomográficos conservados. No hubo evidencia de adenomegalias en cadenas ilíacas y regiones inguinales. El examen de las estructuras óseas no mostró alteraciones dignas de mención.

#### *Estudios de Bioquímica clínica*

Uremia: 0.16 mg/dl (valor de referencia: 0.10-0.45g/l) ; creatinemia: 0.80 mg/dl (valor de referencia: hombres 0.6-1.1 mg/dl; mujeres 0.5-0.8mg/dl) ; sodio: 135mEq/l (valor de referencia: 135-148mEq/l) ; potasio: 3.5mEq/l (valor de referencia: 3,5-4,5mEq/l); Cloro: 96mEq/L (valor de referencia:

98-107mEq/L); GOT: 135U/L (valor de referencia: 8-33U/L); GPT: 62U/L (valor de referencia: 4-36U/L); amilasa: 86U/L (valor de referencia: 40-160U/L); lipasa: 89U/L (valor de referencia: 4-160U/L); bilirrubina directa: 7.27mg/l (valor de referencia: 0.3-1.8 mg/l); bilirrubina indirecta: 8.05mg/l (valor de referencia: 3.0-7.0mg/l); FAL: 207UI/L (valor de referencia: 34-104UI/L); Albúmina: 36.46g/l (valor de referencia: 35-50g/l); Eritrosedimentación: 66mm (valor de referencia: 3-15 mm/H).

Se interpretó en la bioquímica clínica, la presencia de enzimas hepáticas levemente elevadas, FAL elevada. El resto sin particularidades.

#### *Estudios hematológicos*

Hematocrito 38.3 % (valor de referencia: 40-54%); hemoglobina 13.5 g/dl (valor de referencia: 12-18g/dl); leucocitos: 13600/ mm<sup>3</sup> (valor de referencia: 4500-11000/ mm<sup>3</sup>); fórmula diferenciada con neutrófilos segmentados 85% (valor de referencia: 40-74%); plaquetas: 274000 mm<sup>3</sup> (valor de referencia: 140000-400000mm<sup>3</sup>) ;Tiempo de protombina: 63.0% (valor de referencia: 70-130% de la norma); RIN: 1.37 (valor de referencia: 0.9 a 1.3); KPTT: 47.1 segundos (valor de referencia: 26-40 segundos); Pseudocolinesterasa: 6266 UI/L (valor de referencia: 5320-12920UI/L); Ferremia: 26ug/dl (valor de referencia: 65-75 ug/dl); transferrina: 169 mg/dl (valor de referencia: 170-370,mg/dl); Porcentaje de saturación de la transferrina: 15%. (valor de referencia: 20-50%) CA-19-9: 5.01U/ml (valor de referencia: 0-37U/ml);

Proteína C reactiva: 173.7 mg/L (valor de referencia: 0.08-3.1mg/L); Coprocultivo: sin valor patológico; Hemocultivos: negativos; Citomegalovirus AC IgM: 0.02 (valor de referencia: 0 - 22 UI/mL. No hay anticuerpos IgM.) ; Citomegalovirus anticuerpos IgG: 29 UA/ml (valor de referencia: 0 - 14 UI/mL. No hay anticuerpos IgG.) ; Epstein BAAR-VCA (viral antigen capsid) Anticuerpos IgG: 375 U/ml (valor de referencia: positivo más de 12) ; Epstein BAAR-VCA (viral antigen capsid) Anticuerpos IgM: 11 U/ml (valor de referencia: positivo más de 12);

Hepatitis A (anticuerpos totales): No reactivo; Hepatitis C (anticuerpos totales): No reactivo; Hepatitis B-Antígeno de superficie: No reactivo; Hepatitis B-Antic-Anti-CORE: No reactivo; Anticuerpos antinucleocitoplasmáticos (FAN/ANN): Negativos; LATEX ART. Reumatoide: menor a 20UI/ml (valor de referencia: menor de 40-60UI/ml); CEA (Antígeno carcino embrionario): 0.76 ng/ml (valor de referencia: 0 a 5 ng/ml)

Se interpretó en los estudios hematológicos presencia de leucocitosis, ferremia levemente disminuida, saturación de la transferrina levemente disminuida, Proteína C reactiva ele-

vada. El resto de estudios serológicos sin particularidades.

#### *Ecocardiograma*

Se solicitó la Ecocardiografía cardíaca como herramienta diagnóstica importante en la endocarditis con cultivos negativos. No mostró particularidades

#### *Colangiopancreatografía por resonancia magnética*

Se realizaron secuencias TSE T1 y T2 en plano axial y MRCP 3D y posterior reconstrucción MIP.

En las imágenes obtenidas no se advirtieron signos de dilatación de la vía biliar intrahepática en ambos lóbulos. Conducto hepático derecho, conducto hepático izquierdo y conducto hepático común de trayecto y calibre conservados, sin signos de lesiones endoluminales. Conducto colédoco de trayecto habitual, sin lesiones estenosantes ni compresiones extrínsecas. Conducto pancreático de Wirsung sin dilataciones. Vesícula biliar en topografía habitual, de paredes finas y contenido líquido. Hígado, bazo, páncreas, glándulas suprarrenales y riñones sin evidencias de alteraciones. Dando como resultado sin hallazgos patológicos.

*Videocolonoscopia:* Dado que en la TAC se observa una lesión parietal en ángulo esplénico del colon que es necesario evaluar con colonoscopia directa y toma de biopsia.

Se exploró todo el colon observando mucosa de aspecto normal, presencia de contenido correspondiente al órgano. Hemorroides internas. No se realizó biopsia porque no hubo hallazgos patológicos

#### *Estado Ácido-Base*

Muestra: sangre arterial; pH: 7.527 (valor de referencia: 7.35-7.45); PaCO<sub>2</sub>: 33.0 mmHg (valor de referencia: 35-45mmHg); PaO<sub>2</sub>: 57.3 mmHg (valor de referencia: 75-100mmHg); HCO<sub>3</sub>: 27.6 mmol/L (valor de referencia: 21-27 mmol/L); Exceso de Base: 2.4 mEq/L (valor de referencia: -2,3 hasta +2,3 mEq/L); Saturación de Oxígeno: 97.7% (valor de referencia: 95-98%); AnGap: 7 mEq/L.

Se interpretó en el estado ácido-base la presencia de leve alcalosis respiratoria por valores de laboratorio sin significancia clínica.

*Punción lumbar* (PL líquido cefalorraquídeo citológico/recuento celular: Leucocitos: 2.0/mm<sup>3</sup>(valor de referencia: <5.0mm<sup>3</sup>); hematíes: 4.0/ mm<sup>3</sup>; líquido cefalorraquídeo químico: Color: cristal de Roca; Aspecto: Límpido (valor de referencia: limpio, claro); Glucosa: 1.00 g/L (valor de referencia: 60-75%); Cloro: 106.0 mEq/L (valor de referencia: >117mmol/l); Proteína de LCR: 0.17 g/L (valor de referencia: 0,15-0,45g/L) ; líquido cefalorraquídeo bacteriológico: Leucocitos: 2.0/mm<sup>3</sup>; examen Micológico: negativo; Coloración de Gram: No se observan gérmenes; CULTIVO: No desarrolló gérmenes. Se interpretó el examen general del líquido cefalorraquídeo sin valor patológico.

## DISCUSION

El cuadro clínico del paciente estudiado se interpretó como una presentación de la enfermedad de Still, como resultado de los estudios complementarios y los de alta complejidad descriptos, de acuerdo a los diagnósticos diferenciales de FOD.

De una revisión bibliográfica exhaustiva podemos concluir que la enfermedad de Still, es una enfermedad reumática inflamatoria (6). La patogenia de la enfermedad es desconocida. Las investigaciones realizadas para demostrar una predisposición genética no han dado resultados concluyentes, aunque se describe una mayor frecuencia de antígenos del complejo de histocompatibilidad de clase II: HLA-DR2, DR4, DR7 y Bw35 en estos pacientes (6).

El diagnóstico de la enfermedad de Still del adulto resulta en muchas ocasiones arduo puesto que es de exclusión. En el diagnóstico diferencial deberán incluirse las vasculitis, las enfermedades del tejido conectivo, las neoplasias hematológicas y las enfermedades granulomatosas. Numerosos autores han comunicado infecciones que pueden simular la clínica de la enfermedad de Still, aunque en algunos casos parecen actuar como agente desencadenante. Se han propuesto numerosos criterios de clasificación para su diagnóstico, la mayoría de ellos clínicos. Los más utilizados son los de Yamaguchi et al (1992).

## CONCLUSIONES

Podemos concluir que la fiebre de origen desconocido es más bien un problema diagnóstico que terapéutico. Hasta alcanzar un diagnóstico definitivo, el tratamiento habitual es con antipiréticos. Con los antimicrobianos se reservan su uso, ya que pueden enmascarar el cuadro y retrasar las manifestaciones clínicas. El tratamiento empírico es prudente en unas pocas FOD de difícil diagnóstico y que ponen en peligro la vida (2).

En cuanto a la enfermedad de Still del adulto, al ser un diagnóstico clínico de exclusión, se presenta como dificultad en la práctica médica para su hallazgo, dada la diversidad clínica en la que se puede manifestar (8).

Es importante destacar que para el diagnóstico de la enfermedad de Still, los criterios de clasificación de Yamaguchi et al (1992), no tienen en consideración la concentración aumentada de ferritina, que tiene mucho valor diagnóstico.

El caso clínico presentado, resultó de la búsqueda de un diagnóstico definitivo, partiendo con un diagnóstico presuntivo de FOD acompañado con una presentación clínica limitada y por medio de diferentes estudios complementarios que fueron descartando diferentes etiologías. Obteniendo la exclusión

de los mismos. Además, teniendo en cuenta la clasificación de Yamaguchi et al. con una sensibilidad del 93% pero poco específica. Y que posterior al tratamiento con glucocorticoides, caducó la sintomatología.

En nuestro estudio se estableció como diagnóstico de la entidad clínica presentada, enfermedad de Still del adulto.

Es importante destacar, que ante la presentación de casos clínicos poco definidos y debido a la falta de consenso sobre el abordaje de diferentes patologías de difícil diagnóstico, es criterio exclusivo de la práctica clínica poder realizar un abordaje completo para llegar a un diagnóstico definitivo.

### AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen especialmente a los Profesionales responsables de los Servicios Médicos del Hospital Naval de Puerto Belgrano de Punta Alta por la importante contribución realizada para la presente publicación de este estudio.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Marcelo J. Melero. Fiebre. Semiología Médica, Fisiopatología, Semiología y Propedéutica. Argente, Álvarez. 2013. 2ª Edición.
2. Bywaters EGL. Still's disease in the adult. Ann Rheum Dis 1971; 30: 121-32. 2015
3. Gelfand JA, Callahan MV. Fiebre de origen desconocido. Principios de Medicina Interna Capítulo 18. Harrison. 18ª Edición. 2012
4. Cunha BA, Lortholary O, Cheston B. Fever of Unknown Origin: A Clinical Approach. The American journal of Medicine 2015; 128 (10):1138 e1-1138e15.
5. León Álvarez LA, Roselló Silva N, Ochoa Montes LA et al .Valor de la ferritina sérica para el diagnóstico de la enfermedad de Still del adulto. Rev Cubana Med 2008; 47 (3):1-7.
6. Holgado S, Valls M, Olive A. Enfermedad de Still del adulto. Rev Esp. Reumatol 2001, 28:32-7.
7. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu, et al . Preliminary criteria for classification of adult Still's disease . J Rheumatol 1992; 19 (3): 424-30.
8. Iglesias A, Panqueva U, Toro C. y col. Enfermedad de Still: una perspectiva histórica y una revisión actual. Artículo de revisión. Revista Colombiana de Reumatología 2008; 15 ( 3): 197-206. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcre/v15n3/v15n3a06.pdf>