

Fiebre de origen desconocido como forma de presentación atípica de mieloma múltiple: Caso clínico

Daniel Ernst^a, Luis Sanhueza A^b, Luis Rojas, Andrés Aizman

Fever of unknown origin caused by multiple myeloma. Report of one case

Fever of unknown origin (FUO) can be caused by tumors, especially those arising from the hematopoietic system. Multiple myeloma can also cause fever but it is not a common cause of fever of unknown origin. We report a 53 year-old man presenting with fever lasting eight weeks. An extensive study for common causes of FUO was negative. The appearance of hypercalcemia and proteinuria during the evolution suggested the presence of a multiple myeloma, that was confirmed with a bone marrow biopsy. Thalidomide and dexametasonone were prescribed with resolution of fever (Rev Méd Chile 2009; 137: 1051-3). (Key words: Fever of unknown origin; Multiple myeloma; Thalidomide)

Recibido el 14 de octubre, 2008. Aceptado el 12 de mayo, 2009.

Departamento de Medicina Interna, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.

^aInterno de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

^bBecado de Medicina Interna, Pontificia Universidad Católica de Chile.

En las últimas décadas la frecuencia de las distintas causas de fiebre de origen desconocido (FOD) ha experimentado cambios significativos. Esto parece ser secundario a variaciones demográficas y al advenimiento de nuevos recursos tecnológicos que han facilitado el estudio etiológico. No obstante, continúan siendo tres los grupos etiológicos más frecuentes: 1) patologías inflamatorias no infecciosas (colágeno-vasculares), 2) infecciones de presentación atípica y 3) neoplasias. Debemos recordar que el diagnóstico puede permanecer desconocido hasta en 51% de los casos¹⁻⁵.

Actualmente las etiologías neoplásicas son menos frecuentes como causa de FOD, probablemente debido a una pesquisa más precoz facilitada por el desarrollo de los estudios de imagen. Sin embargo, deben considerarse rutinariamente en el estudio de FOD, especialmente en población geriátrica. En este grupo, las neoplasias reticulo-endoteliales (linfomas, leucemias) son las más frecuentes, presentándose generalmente en estadios avanzados. El mieloma múltiple (MM) infrecuentemente se presenta con fiebre, y cuando lo hace, generalmente obedece a una infección viral o bacteriana sobreagregada³⁻⁵, por ello no suele ser considerado como causa de FOD. A pesar de esto, existen comunicaciones aisladas de casos en los que la FOD se atribuyó a MM sin infección concomitante.

Correspondencia a: Dr. Luis Rojas Orellana. Marcoleta 367, 5º piso. Santiago. Fax: 02-6394985. E mail: lrojas@med.puc.cl

Presentamos un paciente estudiado por FOD, en el que finalmente se diagnosticó como causa un MM.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 53 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial e hiperplasia prostática benigna. Presentó un cuadro de 8 semanas de evolución caracterizado por alzas térmicas intermitentes hasta 39°C y diaforesis nocturna importante. No tenía antecedentes de viajes al extranjero ni contacto con animales. Cinco días previo al ingreso se asoció polaquiuria, dolor lumbar y orina de mal olor, lo que se interpretó como infección del tracto urinario. Recibió tratamiento antibiótico ambulatoriamente sin mejoría del cuadro febril, por lo que se hospitalizó en nuestro centro.

A su ingreso se encontraba febril (38,2°C), normotenso, saturando 95% con oxígeno ambiental. Al examen físico segmentario no se pesquisar ninguna alteración significativa.

Los exámenes de laboratorio iniciales evidenciaron: PCR 12,1 (valor normal hasta 1,0), hematócrito 40,6%, leucocitos 8.600, fórmula leucocitaria normal, plaquetas 230.000, VHS 67, creatinemia 1,1 mg/dl, BUN 20 mg/dl, Na 144 meq/dl, K 4,0 meq/dl, Cl 107,5 meq/dl, LDH 206, fosfatasas alcalinas 50 u/dl, GOT 20 u/dl, bilirrubina total 0,5 u/dl, proteínas totales 6,4 g/dl y albúmina 3,5 g/dl, sedimento de orina con 2 leucocitos por campo, bacterias presentes en escasa cuantía, glóbulos rojos 2 por campo, nitritos ausentes. Se obtuvieron muestras para 2 hemocultivos, urocultivo y se inició tratamiento antibiótico empíricamente (ceftriaxona), ya que la sospecha inicial fue una probable infección del tracto urinario. Sin embargo, los hemocultivos y el urocultivo resultaron negativos. Se mantuvo el tratamiento antibiótico pensando en negativización del sedimento de orina y cultivos por uso previo de antibióticos.

Al séptimo día de tratamiento persistió febril y los parámetros inflamatorios ascendieron (PCR 24 y VHS 107). Se prosiguió el estudio con tomografía axial computada (TAC) de tórax, abdomen y pelvis, sin evidenciarse causa del síndrome febril.

Por lo anterior, se amplió el estudio infeccioso en forma secuencial, destacando: sedimento de

orina compuesto con leucocitos (-), eritrocitos (-), bacterias (-), cilindros (-) e índice proteinuria/creatininuria de 1,0; nuevos hemocultivos y urocultivo, inmunofluorescencia en mucosa faríngea para virus respiratorio (adenovirus, influenza, parainfluenza, virus respiratorio sincicial, metapneumovirus), serología para citomegalovirus (CMV), VIH y Brucella, todos los cuales resultaron negativos. Posteriormente se realizó un ecocardiograma transesofágico que resultó normal. En vista de lo anterior, se solicitó anticuerpos antinucleares, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), factor reumatoide, complementemia y pruebas tiroideas, sin encontrar hallazgos patológicos.

Posteriormente el paciente presentó hipercalcemia leve, asintomática (11,2 mg/dL), con fosfemia y fosfatasas alcalinas en rangos normales y hormona paratiroidea disminuida (6,0 pg/ml). A las 48 h la calcemia se elevó hasta 14,9 mg/dL requiriendo manejo en Unidad de Paciente Crítico con hidratación parenteral, corticoides y bifosfonatos. Dada la presencia de hipercalcemia severa en ausencia de hallazgos sugerentes de neoplasias sólidas o linfoproliferativas, sumada a la pesquisa de proteinuria significativa en el sedimento de orina compuesto antes descrito, se decidió investigar la presencia de gammopatías monoclonales mediante inmunofijación de proteínas en orina, destacando la presencia de paraproteínas con un componente *kappa* de 1,36 gramos, con electroforesis de proteínas en plasma normal. El mielograma reveló mielomatosis severa con plasmocitos y plasmoblastos en 65% de la muestra. Con estos elementos se hizo finalmente el diagnóstico de MM secretor de cadenas livianas kappa y se inició terapia con talidomida y dexametasona, cediendo la fiebre y mejorando su estado general tras 48 h del inicio de la quimioterapia, lo que sugirió fuertemente la relación causal entre el MM y la FOD.

DISCUSIÓN

Se comunica el caso de un paciente que presentó FOD y luego de un extenso estudio de causas infecciosas, inflamatorias y tumorales, se diagnosticó un MM.

Al igual que en otros casos publicados, el diagnóstico de MM no fue considerado al comienzo

del estudio. La sospecha diagnóstica se planteó junto con la aparición de la hipercalcemia, esto debido a que la fiebre es un síntoma poco frecuente en el MM. Cuando un paciente con MM presenta fiebre, lo más frecuente es que se deba a una sobreinfección bacteriana⁶. En una serie de 869 pacientes con MM, sólo 8 (0,92%) presentaron fiebre atribuible al mieloma en algún momento de su evolución. Como se comentó anteriormente, el MM como causa de FOD es muy infrecuente. En la literatura se han descrito algunas series de casos de pacientes con FOD como forma de presentación de MM. En un estudio retrospectivo de 5.523 pacientes desde 1975 a 2001 en la Mayo Clinic, se describen sólo 9 casos de presentación con FOD⁷. En otra serie se muestran 2 pacientes con MM y fiebre que evolucionaron fulminantemente a la muerte, postulando que la fiebre podría constituir un elemento de mal pronóstico de la enfermedad^{8,9}, motivando a algunos grupos a proponer la incorporación rutinaria del mielograma y la búsqueda de MM como parte estándar en el estudio de FOD^{10,11}.

La fiebre en los pacientes con MM se atribuye esencialmente a la elevación de interleuquina 6

(IL-6), molécula conocida como pirógeno natural. Sin embargo, llama la atención que siendo ésta la causa más probable de fiebre, sea tan bajo el porcentaje de pacientes con MM que presentan fiebre tumoral, atribuyéndose, posiblemente, a mayor elevación de otras citoquinas que inhiben la fiebre por sobre el poder de la IL-6.

Se ha postulado que para atribuir al MM el origen de la fiebre y no a una sobreinfección, se puede realizar un test de naproxeno (Naprosyn test)¹². Esto ya que teóricamente, el naproxeno inhibe citoquinas proinflamatorias distintas a otros antiinflamatorios no esteroideos y que se elevan con mayor frecuencia en neoplasias y no en infecciones¹³. Realizar este test tendría como objetivo disminuir el costo económico y temporal de un estudio completo de causas infecciosas en estos pacientes.

Creemos que nuestra comunicación es interesante, porque existen pocos casos publicados de pacientes con MM que se presenta como FOD, pudiendo motivar a considerar más formal y precozmente esta entidad en el diagnóstico diferencial de estos pacientes.

REFERENCIAS

1. MOURAD O, PALDA V, DETSKY A. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 2003; 163: 545-51.
2. ROTH A, BASELLO G. Approach to the adult patient with fever of unknown origin. *Am Fam Physician* 2003; 68: 2223-9.
3. BLEEKER-ROVERS CP, VOS FJ, DE KLEIJN EM, MUDDE AH, DOFFERHOFF TS, RICHTER C ET AL. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86: 26-38.
4. KNOCKAERT DC, VANNESTE LJ, BOBBAERS HJ. Fever of unknown origin in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 1187-92.
5. TAL S, GULLER V, GUREVICH A, LEVI S. Fever of unknown origin in the elderly. *J Intern Med* 2002; 252: 295-304.
6. KYLE R. Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clin Proc* 1975; 50: 29-40.
7. MUELLER P, TERREL C, GERTZ M. Fever of unknown origin caused by multiple mieloma: report of 9 cases. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1305-9.
8. GROSS DJ, SHALIT M, LEVO Y. Fever in multiple myeloma. *Isr J Med Sci* 1982; 18: 870-2.
9. PITZ C, LOKHORST H, HOEKSTRA J. Fever as presenting symptom of multiple myeloma. *Neth J Med* 1998; 53: 256-9.
10. LAMBOTTE O, ROYER B, GENET P, BRICE P, BROUET J, FERMAND J. Multiple myeloma presenting as fever of unknown origin. *Eur J Intern Med* 2003; 14: 94-7.
11. MUMOLI N, CEI M. Multiple myeloma and fever of unknown origin: a need for therapy. *Br J Cancer* 2005; 93: 266.
12. CUNHA B, BOUYARDEN M, HAMID N. Fever of unknown origin (FUO) caused by multiple myeloma: The diagnostic value of the naprosyn test. *Heart and Lung* 2006; 35: 358-62.
13. ZELL J, CHANG J. Neoplastic fever: a neglected paraneoplastic syndrome. *Support Care Cancer* 2005; 13: 870-7.