

11237  
Sej  
18



# Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA  
División de Estudios de Postgrado  
Hospital Infantil de México  
"Federico Gómez"

FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO. PRESENTACION DE  
UN CASO DE DIFICIL DIAGNOSTICO.

## TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el título en la Especialidad de  
PEDIATRIA MEDICA

presenta

*[Signature]*  
DRA. CELIA DEL CARMEN CAMARERO BENITEZ

*[Signature]*  
Director de tesis: Dr. Domingo Gamboa Marrufo



México, D. F.

Enero de 1989

EMIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

Introducción.....	Paq 1.
Resumen del caso clínico.....	Paq 7.
Discusión.....	Paq 9.
Referencias bibliográficas.....	Paq 16.

## INTRODUCCION.

En la historia de la humanidad, la fiebre o el síndrome febril, ha sido signo de alarma para la población.

Los sumerios 2 300 años A.C. la representaban a través de un braceró encendido y este símbolo fue usado en las es - crituras cuneiformes en el siglo VI A.C.

En la época de Hipócrates, 460 años A.C., los médicos conocían las enfermedades febriles e hicieron descripciones muy detalladas de la fiebre tifoidea y paludismo que han ser - vido de ejemplo hasta nuestros días. (1).

En el año 195 de nuestra Era, Chan Ching Keng escribió una monografía sobre la fiebre y fue el primero en recomendar su tratamiento mediante baños fríos.

En los libros de medicina Indú, se veía a la fiebre como la reina de todas las enfermedades. En el siglo XVII, en el sanatorio de la Universidad de Padua, se intentó por vez pri - mera la termometría clínica.

En el siglo XIX, Farenheit inventó el termómetro de - mercurio; en 1852 Traube elaboró y dió a conocer la primera curva febril en la literatura médica (2).

Desde que Wunderlich en 1868 publicó una monografía en la cual demostraba que la medición de la temperatura corpo - ral era importante en varias enfermedades, se comenzó a lle - var en la práctica la toma de la temperatura regularmente.

En relación a la fisiopatología de la fiebre, durante más de cien años se ha sabido que el pus es pirógeno, pero no fue sino hasta 1943 cuando los estudios del Dr. Neeson - establecieron que la causa fundamental de la fiebre no es una sustancia producida por las bacterias, el llamado pirógeno exógeno, sino un producto de las células inflamatorias del - huésped, esto es, un pirógeno endógeno. Por años se pensó que el pirógeno endógeno era producido por los leucocitos poli - morfo nucleares y se le denominó pirógeno leucocitario. Sin embargo estudios realizados en la actualidad han demostrado que los macrófagos son las células que principalmente pro - ducen este pirógeno y que estas sustancias son idénticas a dos mediadores inmunitarios ya descritos, el factor de acti - vación de los linfocitos y el mediador endógeno leucocitario. Hoy en día se les conoce a estos péptidos como interleucina 1. Esta sustancia es el mediador central de la fiebre (3). Es una molécula de bajo peso molecular que se encuentra al - macenada en forma intracelular y al liberarse se activa y actúa en las neuronas termosensitivas en la región preópti - ca del hipotálamo (4).

Dentro de otros factores que pueden inducir fiebre están el factor de necrosis tumoral (caquectina) y el interferon (1,5).

Con frecuencia la fiebre tiene una etiología infecciosa y responde con antimicrobianos específicos, pero en ocasion - nes la fiebre persiste por tiempo prolongado. A través del tiempo se han dado múltiples definiciones para tratar de ex - presar el concepto de fiebre de larga evolución.

Petersdorf y Peeson en 1961 en su monografía clásica la describieron como fiebre que permanece por 3 o más semanas,

mayor de 38.4°C (101.2°F) y persiste sin causa aparente después de una semana de investigación intrahospitalaria (1,3).

En la actualidad dentro del área pediátrica muchos autores emplean el término "fiebre sin signos localizados" para definir la presencia de fiebre en un lapso menor de 7 días, en niños cuya historia clínica y exámen físico no revelan una probable causa de la fiebre; mientras que el término - "fiebre de origen desconocido" lo utilizan para la fiebre - que persiste por 2 días o más, sin que la historia clínica, exploración física y estudios de laboratorio indiquen su etiología.

La fiebre de larga evolución sin etiología ha recibido diferentes nombres como fiebre prolongada, fiebre de etiología oscura, fiebre de causa desconocida, fiebre ideopática, etc.,

Existen en la literatura nacional e internacional múltiples estudios sobre la etiología de la fiebre de origen desconocido y los resultados son similares (Tabla 1 y 2) (1,6-8) Encontrándose que las infecciones (bacterianas, virales, parasitarias y micóticas) ocupan el primer lugar, posteriormente están las neoplasias y las enfermedades autoinmunes.

**TABLA 1.**

Autores	Fecha Estudio	No. de Casos	Causas en %.				
			A*	B**	C***	D****	E*****
-McClung	1959-69	99	29	11	8	19	32
-Pizzo	1966-72	100	52	20	6	10	12
-Lohr	1967-74	54	33	18	13	15	19
-Petersdorf	1952-57	100	36	13	19	25	7
-Sheon	1959-60	60	21	13	6	20	40
-Deal	1970	34	35	15	20	9	20
-Frayha	1967-70	49	43	14	27	6	10
-Howard	1967-76	100	37	19	31	8	5
-Larson	1970-80	105	30	16	31	10	12

\* Causas infecciosas

\*\* Enfermedades vasculares y de la colágena

\*\*\* Neoplasias

\*\*\*\* Misceláneas

\*\*\*\*\* No diagnosticadas.

**TABLA 2.**

**COMPARACION ENTRE ESTUDIOS NACIONALES E INTERNACIONALES**

Etiología	Nacional	Internacional
Infecciosa	40-70%	30-75%
Neoplásica	10-27%	15-31%
Autoinmunes	10-20%	15-20%
Misceláneas	10-20%	8-15%

En la mayoría de los casos la etiología es un padecimiento relativamente común que se presenta en forma atípica y no debida a padecimientos raros. Lorein y Feigin reportaron que de 418 niños estudiados, solo 5 tenían enfermedades poco frecuentes (1).

Dentro de las enfermedades más frecuentes, encontradas como causa de fiebre de larga evolución están (Tabla 3,4) (9-12).

**TABLA 3.**

ETIOLOGIA	MAS COMUNES	MENOS COMUNES
INFECCIONES:	-tuberculosis -absceso hepático -infec. vías urinarias -enf. respiratorias -endocarditis -fiebre tifoidea -salmonelosis -meningitis -septicemia -brucelosis	-mononucleosis -histoplasmosis -gonococcemias -otitis media -citomegalovirus -periodontitis -tularemia -torulosis
NEOPLASICAS:	-carcinoma -leucemia aguda -linfoma -hipernefroma -hepatoma	-carcinoma de páncreas -tumores cerebrales
AUTOINMUNES:	-lupus eritematoso -artritis reumatoide -polimialgias reumáticas. -esclerodema -fiebre reumática	-poliarteritis nodosa -enfermedad mixta del colágeno -arteritis temporal -anquilosis por hipersensibilidad.
MISCELANEAS:	-enf. intestinal inflamatoria -embolia pulmonar -medicamentos -fiebre ficticia -enfermedad de Wiple. -enf. de Weber-Christian -insolación	-enf. de Caroli -hiperparatiroidismo -personalidad de tipo bordelaine -leismaniasis -leptospirosis -derrame pulmonar -enf. de Behret -Infecciones dentales.

**TABLA 4.** Enfermedades más frecuentes, según su etiología como causantes de fiebre de larga evolución.

**I. ENFERMEDADES INFECCIOSAS:**

**BACTERIANAS:**

- |               |                |   |
|---------------|----------------|---|
| -sinusitis    | -salmonelosis  | -mastoiditis crónica                                  |
| -tularemia    | -leptospirosis | -endocarditis bacteriana                              |
| -brucelosis   | -osteomielitis | -abscesos: hepático, renal, pélvico, subdiafragmático |
| -tuberculosis | -pielonefritis |   |

**VIRUS:**

- hepatitis
- citomegalovirus
- mononucleosis infec.

**PARASITOS:**

- toxoplasmosis
- larva migrans visceral

**HONGOS:**

- blastomicosis
- histoplasmosis

**CHLAMYDIA:**

- psitacosis
- linfogranuloma venéreo

**RICKETTSIAS:**

- fiebre Q
- fiebre de las montañas Rocosas

**II. ENFERMEDADES DE LA COLAGENA:**

- |                              |                       |
|------------------------------|-----------------------|
| -lupus eritematoso sistémico | -Síndrome de Sjögren  |
| -artritis reumatoide juvenil | -Periarteritis nodosa |

**III. ENFERMEDADES MALIGNAS:**

- |                |                        |
|----------------|------------------------|
| -linfoma       | -Tumor de Wilms        |
| -leucemia      | -Enfermedad de Hodgkin |
| -neuroblastoma |                        |

**IV. FIEBRE POR MEDICAMENTOS:**

- |              |                 |               |                |
|--------------|-----------------|---------------|----------------|
| -ampicilina  | -sulfonamidas   | -tiouracilo   | -metrimazole   |
| -meticilina  | -eritromicina   | -azatioprina  | -metriptelene  |
| -isoniacida  | -nitrofuranos   | -haloperidol  | -meprobamato   |
| -colistina   | -yoduro de K    | -indometacina | -carbamacepina |
| -rifampicina | -cefalosporinas | -anfetaminas  |                |
| -P.A.S.      | -acetazolamida  | -barbitúricos |                |

**V. MISCELÁNEAS:**

- |                 |                        |                                    |
|-----------------|------------------------|------------------------------------|
| -sarcoidosis    | -fiebre periódica      | -colitis granulomatosa             |
| -pancreatitis   | -colitis ulcerosa      | -hiperostosis cortical             |
| -tirotoxicosis  | -diabetes insípida     | -displasia ectodérmica anhidrótica |
| -hipercalcemia  | -enfermedad del suero  | -poca ingesta de líquidos.         |
| -acidosis renal | -disautonomía familiar |                                    |

**VI. FIEBRE FICTICIA.**

En cuanto al abordaje de un paciente con fiebre de origen a determinar se destacan los siguientes puntos:

- 1) Observación del patrón febril
- 2) Antecedentes
- 3) Exploración física
- 4) Estudios de laboratorio
- 5) Procedimientos no invasivos
- 6) Procedimientos invasivos

1) Observación del patrón febril: primero debe confirmarse que el paciente realmente tenga fiebre, ya que puede tratarse de una fiebre no real, ficticia o de un ritmo circadiano exagerado, pero lo cual debe medirse la temperatura a las 6 y 18 h. En ausencia de síntomas asociados (diaforesis, escalofríos, taquicardia) y sin datos positivos desde el punto de vista clínico, laboratorial y radiológico, se considera al paciente normal.

En caso de fiebre ficticia o fiebre inducida por el paciente, el ritmo circadiano está ausente y no hay signos agregados a pesar de que la temperatura este en 39°C. El uso de termómetros electrónicos y mediciones simultáneas de la temperatura urinaria y corporal ayudan a esclarecer el diagnóstico.

Se han descrito diferentes patrones de fiebre, a pesar de lo cual esto no ayuda para el diagnóstico de fiebre de origen obscuro. Muchos patrones se alteran por el empleo de anti-piréticos.

Una fiebre sostenida o continua es aquella en la que la temperatura se mantiene constantemente elevada y no existe variación diurna habitual, este patrón se observa en pacientes con fiebre tifoidea no tratada y en algunos casos de tuberculosis miliar.

En el patrón remitente se presentan 2 o más picos febriles diarios sin que la temperatura descienda a su nivel normal. La fiebre intermitente es aquella en la cual las fluctuaciones diarias son amplias pero las temperaturas a.m. suelen ser normales, este patrón se observa comúnmente en enfermos con abscesos y otras infecciones piógenas. La fiebre de Pel-Ebstein que a veces se observa en la enfermedad de Hodgkin tiene una periodicidad tan característica que a veces indica el diagnóstico (5 a 10 días de fiebre que alternan con períodos similares afebriles). La fiebre recurrente tiene una periodicidad característica, alterna con períodos de fiebre continua en meseta, que duran 2 a 5 días seguidos por una fase apirética que persiste por varios días, se observa por ejemplo en el paludismo y fiebre familiar del Mediterráneo (3).

2) Antecedentes: Son muy importantes, por ejemplo en el interrogatorio investigar la presencia de eritemas transitorios de utilidad en las enfermedades autoinmunes. Los viajes y exposición a ciertos organismos pudieran estar en relación con la etiología de la fiebre.

3) Exploración física: no hay sustituto comparable para la evaluación de un paciente con fiebre y se requieren de exploraciones físicas seriadas ya que se pueden desarrollar lesiones dérmicas, cambios en el fondo de ojo, visceromegalias y



tumoraciones en el curso de la enfermedad no presentes al inicio (13).

4) Estudios de Laboratorio: tanto en niños como en adultos la causa más frecuente de fiebre de origen oscuro son las infecciones. Se consideran exámenes de rutina: hemocultivo, urocultivo, cultivo de líquido cefalorraquídeo, coprocultivo, mielocultivo, y cultivo de otros líquidos corporales. El material de biopsia debe colocarse en medios especiales para crecimiento de microorganismos aerobios, anaerobios, hongos, etc., El cultivo viral debe considerarse en determinados casos. También son útiles las titulaciones seriadas de anticuerpos. Los reactantes de fase aguda generalmente están elevados y son poco específicos (14).

5) Procedimientos no invasivos: incluyen radiografías, tomografía axial computarizada, cincarteriografía selectiva, rastreo con radionucleótidos, ultrasonido, linfangiografía, ecocardiografía. Dependiendo de la enfermedad existen ventajas en cuanto a usar uno u otro procedimiento.

6) Procedimientos invasivos: si los estudios mencionados previamente no son concluyentes debe considerarse el uso de procedimientos invasivos como aspirado de médula ósea, biopsia hepática o de cualquier otro sitio según el caso. La endoscopia se emplea tanto para inspección como para toma de biopsias.

En determinados pacientes debe efectuarse una laparotomía exploradora (15-18).

Considerando que la fiebre de origen desconocido es un problema frecuente y de difícil abordaje en pediatría, hemos querido revisar un caso clínico de difícil diagnóstico que nos permite ejemplificar dicho problema.

#### RESUMEN DEL CASO CLINICO:

Adolescente masculino de 15 años de edad, originario de Oaxaca, de bajo nivel socioeconómico.

En sus antecedentes personales destaca la ingesta de quesos no pasteurizados.

Padecimiento actual de 2 años de evolución caracterizado por periodos de fiebre no cuantificada que duraban de 4 a 5 días y reaparecían en una a 4 semanas, de predominio vespertino, acompañados de escalofríos y que cedían con antitérmicos. En forma intermitente se presentaban vómitos de contenido gástrico, en número de 2 al día y diarrea con evacuaciones disminuidas de consistencia, once días previos a su hospitalización se agregó al cuadro clínico evacuaciones semifluidas acompañadas de sangre fresca en moderada cantidad, en número de 2-3 al día.

A su ingreso a la exploración física: peso de 26.5Kq, talla de 1.59 cms, PC 51 cms, PA: 60cms, FC: 132x', FR: 26x', T: 38.2°C, T/A: 100/80. Alerta, con palidez de tegumentos, ictericia leve, cardiopulmonar normal, abdomen con resistencia muscular voluntaria en flanco y fosa iliaca derecha, donde refiere dolor a la palpación profunda, peristalsis disminuida, sin visceromegalias.

Exámenes de laboratorio con una reacción de fijación de superficie para brucela del 70% y aglutinación en tubo +++ por lo que se decide iniciar tratamiento a base de tetraciclina/rifampicina; ante la falta de respuesta clínica después de 16 días de manejo, se revalora el caso reportándose una reacción dérmica para antígeno brucelar débilmente positiva a las 48 h. Ig G específica para brucela y gota azul negativas con lo cual se descarta el diagnóstico de brucelosis y se aborda al paciente como fiebre en estudio, realizándose los siguientes estudios: hemocultivo, urocultivo, coprocultivo, mielocultivo, cultivo de secreción gástrica para salmonea typhi, exudado faríngeo, coproparasitoscópico, ameba en fresco, perfil de hepatitis, cryptosporidium en heces, leptospira en orina, paratyphi A, Huddlesson, Weil Felix, gota gruesa, anticuerpos anti Epstein Barr, herpes, citomegalovirus, toxoplasmosis, células LE, anticuerpos antinucleares, y Western Blot negativos. Electroforesis de proteínas normal. Pruebas de función hepática con BD 0.1 mcg%, BJ 0.6mcg%, BTO.7 mcg%, proteínas séricas totales 7.28gm/dl, albúmina 3.14gm/dl, globulinas 4.14gm/dl, TGO 179U, TGP 216 U. Biometría hemática con Hb 8.2gr%, reticulocitos 7%, leucocitos 6 200 x mm<sup>3</sup>, bandas 27%, neutrófilos segmentados 29%, linfocitos 34%, plaquetas 366 000/L, anisocitosis y microcitosis ++.

Radiografía de abdomen, colon por enema, radiografías de huesos largos, senos paranasales y urografía excretora normales. Gamagrafía hepática con hepatoesplenomegalia. Ultrasonido abdominal reportó colecistitis aguda acalculosa.

El paciente continuaba con fiebre, a su ingreso se reportó una fijación de superficie para S. Typhi de 20%, Ag<sup>0</sup> 1:40, "H" negativo, posteriormente se repitieron dichos estudios siendo la fijación de superficie de 50%, el Ag<sup>0</sup> 1:80 y "H" 1:80 por lo que se dio manejo con cloranfenicol sin obtener mejoría.

Ante el reporte de colecistitis acalculosa, el paciente fue valorado por el servicio de cirugía decidiéndose efectuar una laparotomía exploradora, llevándose a cabo colecistectomía y toma de biopsia hepática y esplénica, el reporte histopatológico fue de vesícula biliar con colecistitis crónica, líquido biliar con cocos Gram +, hígado con hepatitis granulomatosa y bazo con plasmocitosis y hemofagocitosis.

Posteriormente presentó rectorragia, apreciándose en la rectosigmoidoscopia, la mucosa edematosa, con sangrado fácil, así como algunas placas blanquecinas, histológicamente se encontró una colitis crónica inespecífica leve y atrofia grave a moderada de un fragmento de la mucosa.

Evoluciona presentando infección de la herida quirúrgica por *K. pneumoniae* indicándose manejo y obteniéndose respuesta satisfactoria.

También se le realizó rectocolonoscopia viéndose una mucosa ulcerada y degeneración pseudopolipoide a 40 cms. del margen anal, el estudio histopatológico reporto una colitis crónica inespecífica focalmente ulcerada.

Se le realizó después gammagrafía abdominal con Tc<sup>99</sup> mencionándose la presencia de un probable divertículo de Meckel. Se efectuó prueba de Schilling, actividad tróptica y Sudan III siendo estos normales.

Durante su evolución se observaron nudosidades profundas ligeramente levantadas, dolorosas a la palpación en extremidades inferiores, dermatología considero que fueran secundarias a un probable eritema nudoso por tuberculosis, la biopsia de piel reporto infiltración por proceso linfoproliferativo maligno no clasificable. Se hizo tomografía axial computarizada de abdomen encontrándose hepatomegalia y probables adenopatías mesentéricas, por lo que se efectúa nueva laparotomía, en donde se reportaron ganglios mesentericos crecidos, zona de ileon terminal en una extensión de aproximadamente 80 cms. de aspecto anormal, caracterizada por hiperemia. Resto normal. Histológicamente se hizo el diagnóstico de Linfoma no Hodgkin de alto grado de malignidad, inmunoblástico, polimorfo o histiocítico difuso de Rappaport. La biopsia de médula ósea fue normal. En el ileon terminal y colon también se encontró infiltración linfocitaria atípica y el epiplón con inflamación crónica inespecífica.

Su evolución postquirúrgica fue tórpida, presentando un absceso de pared indicándose drenaje y antimicrobianos específicos, al obtener mejoría se inicio quimioterapia con ciclofosfamida, vincristina y prednisona, cinco días después presentó una hemorragia intracraneana, la cual lo llevo al paro cardiorespiratorio irreversible.

# ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

## DISCUSION

El paciente que presentamos es un adolescente masculino de 15 años de edad, con un padecimiento actual de 2 años de evolución caracterizado por períodos de fiebre, no cuantificada que duraban de 4 a 5 días y reaparecían en una a 4 semanas, este es un ejemplo clásico de la fiebre de Pel-Ebstein que a veces se observa en la enfermedad de Hodgkin. También dentro del padecimiento actual se referían vómitos y diarrea intermitentes. A la exploración física llamaba la atención su desnutrición (peso por debajo de la percentila 3 y talla entre percentila 3 y 10), su palidez y dolor a la palpación en flanco y fosa iliaca derecha.

De sus exámenes de laboratorio iniciales se reporto una reacción de fijación de superficie para brucela del 70% y aglutinación en tubo +++. Por el cuadro clínico, el antecedente de ingesta de quesos no pasteurizados y los datos de laboratorio se penso que el diagnóstico era muy simple y se trataba de una brucelosis, iniciándose manejo específico, sin embargo no se obtuvo mejoría, lo cual nos obligo a revalorar el caso y abordarlo como fiebre de origen desconocido, todos sus exámenes resultaron normales a excepción de un aumento en las transaminasas (TGO 179U, TGP 216U) y una biometría con anemia regenerativa (Hb 8.2g%, reticulocitos 7%) y bandemia.

A su ingreso se tenía una fijación de superficie para Salmonela typhi negativa (20%) (Ag "O" 1:40, "H" neg); posteriormente se repitieron y la fijación de superficie aumento a 50% al igual que el Ag "O" 1:80 y "H" 1:80 por lo que se dio manejo para salmonelosis sin obtener respuesta.

Dentro de sus estudios de gabinete se observo en el ultrasonido abdominal datos compatibles con colecistitis acalculosa, la cual puede producir fiebre y se penso que era la causa, por lo que se efectuó laparotomía exploradora, reseándose vesícula y toma de biopsia hepática y esplénica, sin llevarse a cabo una exploración más extensa de la cavidad abdominal.

Durante su evolución aparecieron nudosidades profundas ligeramente levantadas, dolorosas a la palpación, en extremidades inferiores; dermatología considero que podría tratarse de un eritema nodoso por tuberculosis, pero la biopsia reporto infiltración por proceso linfoproliferativo maligno no clasificable, motivo por el que se efectuó tomografía axial computarizada de abdomen, apreciándose adenopatías mesentéricas. Se realizó una segunda laparotomía exploradora efectuándose biopsia de ileon terminal, colon y epiploon, con lo que se hizo el diagnóstico de Linfoma no Hodgkin de alto grado de malignidad, inmunoblástico, polimorfo o histiocítico difuso de Rappaport. También se realizó médula ósea siendo ésta normal.

El paciente evoluciona tórpidamente, poco tiempo después de iniciada la quimioterapia con ciclofosfamida, vincristina y prednisona presentó una hemorragia intracraneana que lo llevo al paro cardiorespiratorio irreversible.

Hodgkin y posteriormente Wilks hicieron la primera descripción de las neoplasias malignas del sistema linforeticular, refirieron la enfermedad de Hodgkin como un tumor de las "glándulas absorbentes" y del bazo. El término linfoma fue usado por primera vez por Virchow en 1858. Billroth en 1871 propuso el término "linfoma maligno". (19).

Las primeras subclasificaciones de los linfomas malignos fueron hechas por Dreschfeld y Kundrat, considerándose en grupos separados a la enfermedad de Hodgkin y a los linfomas no Hodgkin (linfosarcomas). Un tercer grupo fue propuesto por Oberling en 1928 para describir los sarcomas de células reticulares y Roulet menciona que probablemente se originaban de células reticulares o células de recubrimiento de los sinusoides del ganglio linfático; el 4o. grupo fue denominado linfoma gigante folicular por Ghon y Roman. Después Gail y Rappaport propusieron el término "nodular" en lugar de "folicular". Estas fueron las 4 divisiones iniciales de los linfomas malignos: 1) linfosarcoma, 2) enfermedad de Hodgkin, 3) sarcoma de células reticulares, 4) linfoma folicular gigante. (19-21). Pero con el paso del tiempo se vio que ocasionaban gran confusión entre los patólogos, por lo que Rappaport modificó la clasificación de los linfomas no Hodgkin (Cuadro 1 y 2) (19). y Lukes-Butler la de la enfermedad de Hodgkin teniendo mayor aceptación. Ambas estaban basadas tanto en los patrones de crecimiento, como en las características citológicas.

#### CUADRO 1.

##### CLASIFICACION DE RAPPAPORT PARA LOS LINFOMAS NO HODGKIN (1966).

###### NODULAR O DIFUSO:

Linfocítico, bien diferenciado  
Linfocítico, poco diferenciado  
Mixto, linfocítico-histiocítico  
Histiocítico  
No diferenciado

#### CUADRO 2.

Esta clasificación inicial sufrió la siguiente modificación:

###### NODULAR:

Linfocítico, poco diferenciado  
Mixto, linfocítico-histiocítico  
Histiocítico

###### DIFUSO:

Linfocítico, bien diferenciado  
Linfocítico, poco diferenciado  
Linfocítico, con diferenciación intermedia  
Mixto, linfocítico-histiocítico  
No diferenciado, tipo Burkitt  
No diferenciado, tipo no Burkitt  
Histiocítico  
Linfocítico

La clasificación de Rappaport fue propuesta cuando se sabía muy poco del sistema inmunológico y conforme fueron haciéndose más estudios al respecto surgieron controversias sobre dicha clasificación. La primera observación para cuestionarla fue la

identificación de dos tipos de linfocitos, los T y los B, lo cual no era tomado en cuenta en la clasificación; y la segunda fue que los linfocitos que se encontraban en la sangre y en los tejidos linfoides no representaban un estadio final de diferenciación de estas células y en la clasificación se dividían en bien y poco diferenciados, basándose en su semejanza al estadio final de las células.

Además los llamados linfomas histiocíticos por lo general no eran histiocitos sino células linfoides modificadas. Por todo lo anterior se propusieron nuevas clasificaciones por ejemplo la de Kiel reportada por Lennert, (Cuadro 3) (19-21), basada en las características morfológicas principalmente, y la de Lukes y Collins basada en subtipos inmunológicos que pueden reconocerse por las características morfológicas (Cuadro 4) (19, 22, 23).

### CUADRO 3.

---

#### CLASIFICACION DE KIEL (Lennert)

---

##### Bajo grado de Malignidad:

Linfocítica  
Linfoplasmocítica  
Centroclástica  
Centroclástica-centroblástica  
Folicular  
Folicular y difusa  
Difusa

##### Alto grado de malignidad:

Centroblástica  
Linfoblástica  
Tipo Burkitt  
Células con núcleo contorneado  
Inmunoblástica

---

### CUADRO 4.

---

#### CLASIFICACION DE LUKES Y COLLINS

---

##### TIPOS CELULARES NO DEFINIDOS

##### CELULAS T:

Linfocitos pequeños  
Micosis fungoide/ Síndrome de Sézary (cerebriforme)  
Linfocitos con núcleos contorneados  
Sarcoma inmunoblástico (Células T)

##### CELULAS B:

Linfocitos pequeños  
Linfocítica plasmocitoide  
Células foliculares centrales (folicular, difusa, folicular y difusa y esclerótica)  
Células con núcleos pequeños hendidos  
Células con núcleos grandes hendidos  
Células con núcleos pequeños no hendidos  
Células con núcleos grandes no hendidos  
Sarcoma inmunoblástico (Células B)

##### HISTIOCITICO

##### NO CLASIFICABLE

---

A pesar de lo anterior no se llegó a un acuerdo y se dieron nuevas clasificaciones haciendo más confuso el problema por lo que el Instituto Nacional de Cancerología en E.U.A. formuló una clasificación con utilidad clínica, que es la que actualmente se emplea. (Cuadro 5) (19, 24, 25).

CUADRO 5.

<u>CLASIFICACION ACTUAL</u>	<u>EQUIVALENTE DE LA DE RAPPAPORT</u>
<u>BAJO GRADO DE MALIGNIDAD</u>	
A. Linfoma maligno (linfocitos pequeños) Plasmocitoides	Linfocítica bien diferenciada
B. Linfoma maligno, folicular (predominantemente células con núcleo hendido) Áreas difusas Esclerosis	Linfocítico nodular poco diferenciado.
C. Linfoma maligno, folicular (mixto, células grandes y pe- queñas con núcleo hendido) Áreas difusas Esclerosis	Nodular, mixto.
<u>GRADO INTERMEDIO DE MALIGNIDAD</u>	
D. Linfoma maligno, folicular (predominantemente células grandes) Áreas difusas Esclerosis	Histiocítico nodular
E. Linfoma maligno, difuso (células pequeñas con núcleo hendido) Esclerosis	Difuso, linfocítico poco diferenciado.
F. Linfoma maligno, difuso (mixto, células grandes y pe- queñas) Esclerosis Células epiteloides	difuso, mixto.
G. Linfoma maligno, difuso. (células grandes) células con núcleo hendido células con núcleo no hendido Esclerosis	difuso, histiocítico
<u>ALTO GRADO DE MALIGNIDAD</u>	
H. Linfoma maligno (células grandes, inmunoblástico) Plasmocitoides Células claras Polimorfo Células epiteloides	difuso, histiocítico
I. Linfoma maligno (linfoblástico) Células con núcleo contorneado Células con núcleo no contornea- do.	Linfoblástico

J. Linfoma maligno  
(células pequeñas con  
núcleos no hendidos)  
Rurkitt  
Áreas foliiculares

Difuso, no diferenciado

Rurkitt  
No Rurkitt

Por estudios inmunológicos se ha demostrado que aproximadamente 40 a 50% de los linfomas no Hodgkin en los niños se originan de células "B" y un porcentaje equivalente corresponde a células B, mientras que menos del 10% son no T, no B (24).

El significado clínico en relación a los fenotipos inmunológicos de los linfomas no Hodgkin aún es controvertido (26).

En cuanto a la epidemiología de los linfomas, Link reporta que como grupo (linfomas no Hodgkin y enfermedad de Hodgkin) son la tercera causa más común de neoplasias en los niños menores de 15 años de edad en E.U.A. Son raras antes de los 5 años y conforme aumenta la edad son más frecuentes. El linfoma no Hodgkin es 1.5 veces más frecuente que la enfermedad de Hodgkin con una relación hombre:mujer de 3:1. Nuestro paciente era masculino y se encontraba dentro del grupo de edad en que se presentan con más frecuencia los linfomas en niños.

Hay factores que favorecen la presentación de neoplasias linfocitoculares como son las inmunodeficiencias ya sea congénitas o adquiridas y algunas alteraciones cromosómicas (27). Lo cual se descarta en nuestro paciente. También hay evidencia de que el virus de Epstein Barr está implicado como agente causal del linfoma de Rurkitt.

La inmunostimulación crónica se ha citado como un cofactor que predispone a los linfomas malignos (28).

Los linfomas no Hodgkin pueden originarse en cualquier área donde exista tejido linfóide, por lo tanto, sus manifestaciones clínicas son muy diversas y dependen del sitio involucrado.

Los linfomas no Hodgkin en la edad pediátrica son de las neoplasias malignas que evolucionan más rápidamente.

El abdomen es el sitio de presentación en 30 a 40% de los pacientes y el cuadro clínico generalmente consiste en dolor abdominal, vómitos, y puede o no palparse una tumoración. Al efectuar una laparotomía los sitios que más frecuentemente se afectan son el ileon terminal, ciego y apéndice (29). Como ocurrió en el caso que presentamos.

El diagnóstico de los linfomas no Hodgkin depende del estudio histopatológico. Después de tener el diagnóstico debe determinarse la estadificación del linfoma (Cuadro 6) (24), lo cual es de valor pronóstico y tiene implicaciones importantes en el tratamiento. Sin embargo, en la mayoría de los niños con linfoma no Hodgkin existen diseminaciones ocultas aunque aparentemente la enfermedad este localizada.

#### CUADRO 6.

ESTADIOS CLÍNICOS DE ACUERDO A LA CLASIFICACIÓN PROPUESTA POR

ST. JUDE CHILDREN RESEARCH HOSPITAL.

ESTADIO I. Una tumoración única (extranodal) o una área anatómica única (nodal), con exclusión del mediastino o del abdomen.

ESTADIO II. Una tumoración única (extranodal) con afección de los ganglios regionales.



Dos o más áreas ganglionales afectadas del mismo lado del diafragma.

Dos tumoraciones únicas (extranodales) con o sin afectación de los ganglios regionales, en el mismo lado del diafragma.

Un tumor primario a nivel gastrointestinal, generalmente en el área ileocólica, con o sin afectación de los ganglios mesentéricos solamente.

ESTADIO III.

Dos tumoraciones únicas (extranodales) en lados opuestos del diafragma.

Dos o más áreas ganglionares afectadas por arriba y por abajo del diafragma.

Todos los tumores intratorácicos primarios (mediastinales, pleurales, tímicos).

Cualquier afectación intraabdominal primaria extensa. Todos los tumores paraespinales o epidurales, a pesar de que no existan tumoraciones en otros sitios.

ESTADIO IV.

Cualquiera de los mencionados previamente con afectación a SNC o médula ósea.

---

Nuestro paciente se encontraba en un estadio III al momento en que se diagnosticó lo cual era de mal pronóstico, ya que es un estadio avanzado en donde la mayoría de los pacientes no responden al tratamiento.

En cuanto al tratamiento lo más importante es tener en cuenta la naturaleza sistémica de la enfermedad y su capacidad para diseminarse rápidamente. Las metástasis a médula ósea con transformación leucemioide indistinguibles de una leucemia linfoblástica aguda se presentan en el 30% de los casos, generalmente dentro de los primeros 6 meses después del diagnóstico.

Debido a la similitud entre linfoma no Hodgkin y leucemia linfoblástica aguda muchos autores recomiendan dar un tratamiento antileucémico sistémico además de radioterapia, para favorecer la remisión y reducir la incidencia de transformación leucemioide.

La quimioterapia usada para leucemia linfoblástica aguda es la indicada en pacientes con linfomas no Hodgkin.

Primero se inicia la fase de inducción, designada para erradicar toda evidencia clínica de la enfermedad; posteriormente debe darse terapia de mantenimiento con el fin de erradicar cualquier residuo microscópico de la enfermedad durante 6 a 24 meses.

La diseminación a SNC ocurre en 30% de los niños con linfoma no Hodgkin, motivo por el cual debe darse profilaxis.

La respuesta inicial a la quimioterapia generalmente es buena, más del 90% de los niños tienen remisión completa, pero desafortunadamente las recaídas ocurren en la mayoría de los casos pocos meses después del diagnóstico inicial, por lo anterior en la actualidad se están realizando investigaciones inmunológicas y ensayos con nuevos esquemas terapéuticos con el fin de mejorar la sobrevida de estos pacientes.

Este caso nos permite valorar, que en ocasiones el diagnóstico de fiebre de origen no determinado puede parecer muy simple ya que al principio se pensó que el paciente tenía una brucelosis; pero después de dar tratamiento adecuado y no obtener respuesta el diagnóstico se complicó. La complicación más importante se debió a que cuando se efectuó la primera laparotomía exploradora

se tomaron biopsias de hígado y bazo, pero no se efectuó una revisión de la cavidad abdominal, lo cual en un paciente que tiene diagnóstico de fiebre de origen no determinado es un error inmenso, ya que retrasó el diagnóstico y permitió dada la naturaleza del padecimiento que cuando se efectuó el diagnóstico la enfermedad ya había deteriorado al paciente y no permitió un tratamiento adecuado.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Mendell, Douglas y Bennett: Principles and practice of infectious disease. Second edition New York: Wiley Medical publications, 1985: 339-351.
2. Welsby PD: Pyrexia of unknown origin sixty years on. Post-graduate Medical Journal 1985; 61: 887-894.
3. Swartz MN, Simon H: Fisiopatología de la fiebre y fiebre prolongada de origen indeterminado. Scientific American INC 1987; 15: 1-13.
4. Dinarelli Ch, Wolf SM: Pathogenesis of fever in man. N Engl Med. 1978; 298: 607-612.
5. Dinarelli Ch, Cannon JG y Wolf SM: New concepts on pathogenesis of fever. Reviews of infectious disease 1988; 10: 168-189.
6. Calderon Jaimes E, Legorreta J, Sztabinski G y cols: Estudio prospectivo de pacientes con fiebre prolongada. Bol. Méd. Hosp. Infant. Méx, 1975; 6: 1003-1017.
7. Serafin F, Espinosa E, Gutierrez G: Síndrome febril de etiología por determinar. Bol. Méd. Hosp. Infant. Méx, Enero-Febrero, 1976; 33: 79-90.
8. Moreno-Martínez G, Sequeiros-Loranca E, Izundecui-Ordoñez: Fiebre de origen desconocido. Rev. Méx. de Pediatría, Octubre 1985: 471-476.
9. Mc Clugan J: Prolonged fever of unknown origin in children Amer J Dis Child. 1972; 124: 544-550.
10. Diz P, Martínez C, Mardomingo P y cols: Fiebre de origen desconocido estudio retrospectivo de 45 casos. Revista clínica española 1987; 191:21-30.
11. Larson EB, Featherstone HJ, Petersdore R: Fever of undetermined origin: Diagnosis and follow up of 105 cases, 1970-80 Medicine. 1982; 61: 269-292.
12. Pizzo PA, Lovejoy FH y Smith DH: Prolonged fever in children Review of 100 cases. Pediatrics 1975; 55: 468-473.
13. McCarthy PL, Lembo RM, Baron MA y Fink HD: Predictive value of abnormal physical examination findings in ill-appearing and well-appearing febrile children. Pediatrics 1985; 76: 167-171.
14. Nolan, Fitzgerald: Selection of diagnostic test in FHO. Postg Med. 1987; 5: 203-205.
15. Grenall MH, Gough MH y Kettwell MG: Laparotomy in the investigation of patients with pyrexia of unknown origin. Br. J. Surg 1983; 70: 356-357.
16. Shosshan MB, Gius JA, Smith T: Exploratory laparotomy for fever of unknown origin. Surg, Gynecology Obstetrics 1971;994-96.

17. Geraci JE, Weed LA, Nichols DR y Minn R: Fever of obscure origin- the value of abdominal exploration in diagnosis . J.A.M.A. 1959; 21: 1306-1314.
18. Rothman DL, Schwartz SI y Adams JT: Diagnostic laparotomy for fever or abdominal pain unknown origin. Am. J. of Surg, 1977; 133: 273-275.
19. Jaffe ES. An overview of the classification of non-Hodgkin lymphomas. Philadelphia Saunders, 1985; 135-145.
20. Garvin JA, Simon R, Young RC y cols: The Rappaport classification of Non-Hodgkin lymphomas: A closer look using other proposed classifications. Seminars in Oncology 1980; 7: 234-242.
21. Streuli RA, Ultmann JE: Non-Hodgkin lymphomas: Historical perspective and future prospects. Seminars in Oncology 1980; 7: 223-230.
22. Holleman H y Poppeman S: Inmunophenotypes of malignant lymphoma centroblastic-centrocytic and malignant lymphoma centrocytic. Human Pathology 1988; 19: 1053-1059.
23. Stein RS, Cousar J, Flexner J y Collins RD: Correlations between immunologic markers and histopathologic classifications: Clinical implications. Seminars in Oncology 1980; 7: 224-253.
24. Link MP. Non-Hodgkin Lymphoma in children. Pediatric Clinics of North America. 1985; 32: 699-719.
25. Murphy SB, Frizzera G, Evans AE. A study of childhood non-Hodgkin lymphoma. Cancer 1975; 36: 2121-2131.
26. Lippman SM, Miller TP, Spier CM y cols: The prognostic significance of the immunotype in diffuse large cell lymphoma: A comparative study of the T cell and B-cell phenotype. Blood 1988; 72: 436-441.
27. Levine EG, Arthur DC, Frizzera G y cols: Cytogenetic abnormalities predict clinical outcome in non-Hodgkin lymphoma. Ann Intern Med. 1988; 108: 14-20.
28. Bernard CW, Greene MH, Jaffe ES y cols. A multidisciplinary approach to non-Hodgkin lymphomas. Ann Intern Med. 1981; 94: 218-235.
29. Zea JM, Exelby PR, y Wollner: Abdominal non-Hodkin's lymphoma in childhood. J. Pediatri Surg . 1976; 11: 363-369.