

Fiebre de origen desconocido como presentación inicial de carcinoma de cérvix

Presentación de caso.

Autores:

Dr. Liodelvio Martínez Fernández. Especialista de segundo grado en Medicina Interna. Master en Infectología y Enfermedades Tropicales. Profesor e Investigador Auxiliar.

Dra. Lylia Alexandra Alvarez Fuentes. Especialista de primer grado en Medicina Interna.

Dr. Ernesto Arteaga Hernández. Especialista de segundo grado en Anatomía patológica.

Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”

Resumen:

El carcinoma de cérvix constituye una causa rara de fiebre de origen desconocido (FOD). Se presenta el caso de una paciente femenina de 42 años de edad con fiebre de 80 días de evolución. Había estado ingresada en dos hospitales sin que se llegase a diagnosticar su causa. Se le habían administrado múltiples regímenes antibióticos sin lograrse remisión de la hipertermia. Fue remitida al hospital Hermanos Ameijeiras para continuar estudios en el protocolo de atención a pacientes con ese tipo de afección. Tenía anemia ferropénica y refería hipermenorrea. Al examen físico se encontró engrosamiento del cuello uterino al tacto vaginal y se visualizó una tumoración del mismo al examen con espéculo. La biopsia mostró un carcinoma y recibió tratamiento con radioterapia y quimioterapia con lo cual desapareció la fiebre. Se concluye que esta neoplasia puede presentarse a forma de fiebre prolongada producida directamente por el tumor primario, por lo que debe mantenerse un índice de sospecha en pacientes con FOD. Resulta importante tener en cuenta la asociación de fiebre y sangramiento vaginal como posible forma de presentación. Puede constituir una pista diagnóstica relevante para no perder tiempo. Este caso resalta la importancia de realizar un examen físico completo y exhaustivo a todos los pacientes.

Abstract:

Cervix carcinoma is a rare cause of fever of unknown origin (FUO). The case of a 42 years old female patient is presented, with a fever of 80 days of evolution. She had been admitted to two hospitals without its cause being diagnosed. She had been given multiple antibiotic regimens

without achieving remission of hyperthermia. She was referred to the Hermanos Ameijeiras hospital for a work up in the protocol of care for patients with prolonged fever. She had also sideropenic anemia and claimed to have hypermenorrhea. At the physical examination an enlargement of the cervix at the palpation and a tumor was seen at the speculum exam. The biopsy showed a diagnosis of carcinoma and the patient received treatment with radiotherapy and chemotherapy, which vanished fever. It is concluded that this neoplasm can present in the form of prolonged fever made by the primary tumor itself, and therefore a high suspicion index of the disease should be kept in mind. It is then remarkably important to have in mind that the association of fever and genital bleeding could be the presenting clinical picture. It could be then a relevant clinical diagnostic clue in order to save time. This case highlights the importance of performing a full and exhaustive physical examination to all the patients.

Introducción:

La fiebre de origen desconocido (FOD) fue definida por Petersdorf y Beeson en 1961 como una temperatura superior a 38.3°C con una duración de más de tres semanas sin que se llegase a un diagnóstico a pesar de un estudio de una semana de investigaciones realizadas bajo internamiento en hospital⁽¹⁾. La duración de la fiebre y del estudio, así como que el mismo se realice en régimen de hospitalización o ambulatorio ha cambiado y se ha tomado en forma diferente por múltiples estudios. La etiología infecciosa ha ocupado el primer lugar dentro de las diferentes categorías causales; pero su frecuencia tiende a disminuir a través del tiempo y ahora las causas no infecciosas como las neoplásicas y las inflamatorias no infecciosas constituyen la mayor proporción. Se han descrito distintas neoplasias como causantes de FOD. Las más frecuentemente reportadas son el carcinoma de células renales, los linfomas, el carcinoma hepatocelular, carcinoma ovárico, el mixoma auricular, la enfermedad de Castleman, el sarcoma, el tumor cerebral y los carcinomas de páncreas y colon⁽²⁾. El carcinoma de cérvix sólo se menciona como una causa rara de FOD⁽³⁾. Por ello consideramos de interés comunicar un caso de ésta última neoplasia que se presentó con esta condición.

Presentación del caso:

Paciente femenina de 42 años de edad, portadora de un dispositivo intrauterino (DIU) anticonceptivo desde hacía más de 20 años. Consulta por presentar un cuadro de aproximadamente 80 días de evolución consistente en tos seca persistente, con disnea leve y

fiebre diaria (hasta 3 veces al día), de 38 a 38,5°C, acompañada de escalofríos, sin sudoraciones. Refería además decaimiento y pérdida de peso de aproximadamente 10 kg en 2 meses. Fue hospitalizada por 20 días en su municipio de residencia, donde se le encontraron cifras de hemoglobina en 6,5 g/dL con una eritrosedimentación globular (VSG) acelerada (135 mm/h). Se corroboraron niveles bajos de hierro sérico (2,9 µg/dL) y una leucocitosis de 12,3 x 10⁹/mL a predominio polimorfbuclear. El estudio ultrasonográfico de abdomen fue normal y el de las bases pulmonares mostró un derrame pleural derecho. Recibió tratamiento con cefotaxime y clotrimazol/sulfametoxazol por 7 días seguido de cefepime por 7 días y meropenem más amikacina por 6 días. También cumplió terapia con hierro dextrano, ácido fólico y vitaminoterapia. Previo al ingreso había sido tratada por su área de salud con azitromicina, penicilina, loratadina y dexametasona.

Al continuar con la fiebre, fue ingresada en otro hospital de la capital del país donde permaneció por 39 días y se le realizaron múltiples exámenes complementarios que revelaron resultados negativos e incluyeron al ecocardiograma, microbiológicos del líquido pleural, serología para el virus de la inmunodeficiencia humana, el VDRL y el antígeno de superficie de la hepatitis B. Recibió tratamiento con ciprofloxacino por 10 días por urocultivo que reportó *Proteus mirabilis*.

Ante la persistencia del cuadro es referida al Hospital Hermanos Ameijeiras para ser estudiada por el protocolo de FOD. Al interrogarla en busca de causas de anemia refirió hiperpolimenorrea. Al examen físico fue comprobada la fiebre de hasta 38,4°C, palidez cutáneo mucosa marcada, adenopatías cervicales e inguinales bilaterales que formaban paquetes, de aproximadamente 0,5 cm de diámetro, consistencia elástica y móviles. Tenía edemas moderados de miembros inferiores, blandos, tibios y de fácil godet. En el tacto vaginal se encontró un cuello uterino grande, de consistencia firme. En el examen con espéculo se observó una tumoración sangrante en el cuello uterino.

A los 6 días de estancia presenta sangrado vaginal que se mantuvo hasta que se inició la radioterapia. Provocó que los niveles de la hemoglobina descendiesen a 6,7 g/dL nuevamente, por lo cual requirió ser politransfundida. En el estudio ultrasonográfico del abdomen y bases pulmonares se corroboró la presencia de derrame pleural bilateral con presencia de atelectasia bibasal y útero ligeramente aumentado de tamaño, con densidad heterogénea, fibromatoso con múltiples miomas intramurales (el mayor de 37 x 34 mm en la cara lateral izquierda). También

se demostró la presencia del DIU en la cavidad endometrial bien localizado, así como que el cuello se encontraba engrosado, con múltiples y pequeños quistes de Naboth. Ambos ovarios eran de características normales. Había múltiples adenopatías de aspecto patológico que rodeaban al útero y los vasos del hipogastrio. En el rastreo ultrasonográfico de las regiones ganglionares periféricas se encontraron adenopatías inguinales izquierdas y ambas cadenas axilares y supraclaviculares.

El estudio tomográfico axial computarizado toracoabdominal confirmó la presencia de bandas de atelectasias pulmonares bibasales asociadas con ligero derrame pleural derecho (figura # 1) y un aumento de tamaño del cuello uterino, que medía 48 x 60 mm de diámetro y presentaba una densidad muy heterogénea y arquitectura irregular con el DIU localizado en la cavidad uterina. El resto del útero también se encontraba heterogéneo, y se comprobó lesión nodular intramural en su parte posterior de 37 x 32 mm. Había un conglomerado de adenopatías retroperitoneales, que se extendían desde el nivel de las arterias renales hasta la excavación pélvica (figura # 2), donde también se evidenció líquido libre. Existía un extenso defecto de lleno a nivel de la vena Ilíaca der y vena cava inferior y en menor grado de la vena Ilíaca izquierda en relación con trombosis. Había también adenopatías mediastinales y axilares bilaterales.

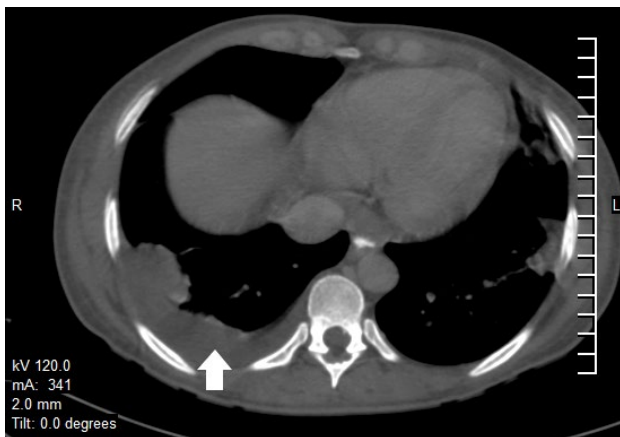


Figura # 1: Tomografía axial computarizada de tórax. Se puede observar derrame pleural derecho (flecha blanca).

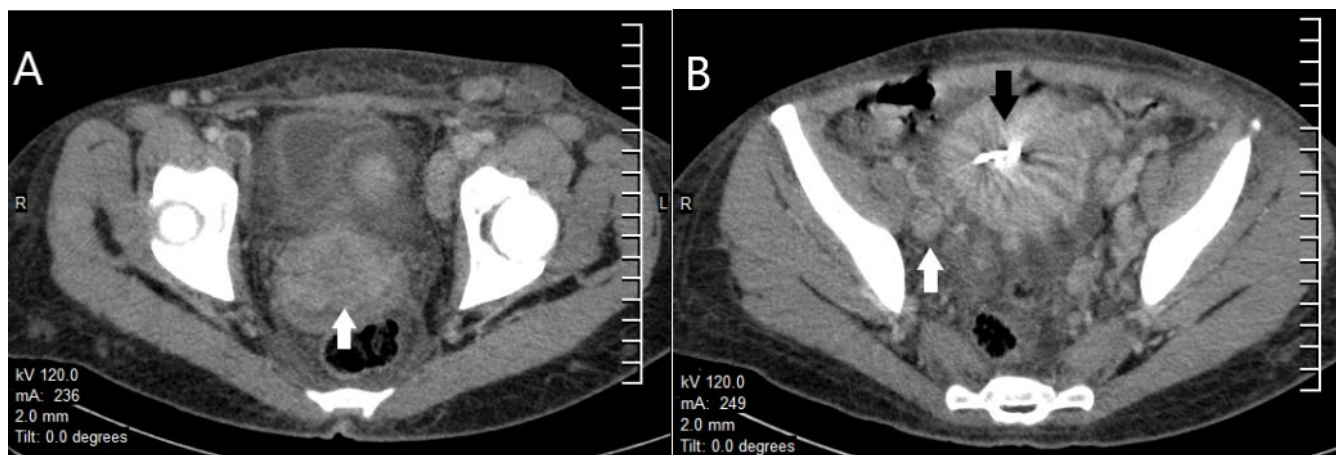


Figura # 2: Tomografía axial computarizada de pelvis. A: Se puede observar el aumento de tamaño del cuello uterino con densidad muy heterogénea (flecha blanca). B: Adenopatías en la excavación pélvica (flecha blanca) y el DIU en la cavidad uterina (flecha negra).

Los resultados de tres hemocultivos seriados fueron negativos. Hubo crecimiento de una *Escherichia coli* en un exudado endocervical, una *Klebsiella pneumoniae* en lavado bronquial y una *Pseudomona putida* en cultivo de ganglio cervical izquierdo. Los tres con una sensibilidad similar a la amikacina por lo que se prescribe tratamiento por 8 días sin lograr modificación del patrón febril. Ante la sospecha inicial de una actinomicosis se comenzó tratamiento con penicilina cristalina que cumplió por 11 días sin lograr remisión de la fiebre. La dosificación de hierro sérico mostró bajos niveles (3,16 $\mu\text{mol/L}$). La prueba de intradermorreacción con derivado proteico purificado (prueba de la tuberculina o test de Mantoux) fue negativa (0 mm) y el ecocardiograma transtorácico no mostró vegetaciones endocárdicas.

La biopsia de ganglio resultó negativa y la del cuello uterino reportó un carcinoma pobremente diferenciado con áreas de necrosis supurativa. La paciente fue valorada por el servicio de oncología y radioterapia y tratada con quimioterapia 4 ciclos y 25 sesiones de radioterapia con programación de braquiterapia ambulatoria ulterior. Poco después del inicio de la radioterapia se logra control del sangrado vaginal y resolución total de la fiebre.

Discusión:

Esta paciente fue remitida por presentar un cuadro febril de 3 meses de evolución que había sido estudiado en ingresos previos en dos instituciones hospitalarias y cumplía los criterios para enunciar el diagnóstico de FOD. Al parecer en la atención facultativa previa no se había buscado

la posibilidad de una afectación ginecológica como causa de la fiebre. No se realizó el examen físico ginecológico. No se buscó una causa de anemia ferropénica y se le prescribió tratamiento de suplementos de hierro sin conocerse la etiología de la misma. Se hizo hincapié en la búsqueda de la causa de enfermedad febril y en forma paralela a los exámenes complementarios, se trató con ciclos largos de antibioticoterapia escalonada. Ante la ausencia de respuesta fue remitida a otra institución para incrementar el número y profundidad de los exámenes complementarios.

Como ya hemos referido anteriormente las causas más frecuentes de FOD son las neoplasias y las infecciones. Pero la gran mayoría de las primeras corresponde a procesos linfoproliferativos, mieloproliferativos y otros tumores epiteliales como el cáncer de células renales, pulmón, de colon y otros. No se incluye al carcinoma de cérvix como una causa frecuente^(2, 3).

La presencia de anemia sideropénica llevó a buscar la presencia de sangramiento visible y el interrogatorio dirigido dio resultado orientador. Refería hiperpolimenorrea en los años previos, pero no la había identificado como anormalidad. Las menstruaciones habían cambiado en el último año y esto motivó a los médicos de asistencia a realizar tempranamente la inspección del cuello uterino y el tacto vaginal con lo cual se estableció rápidamente la hipótesis diagnóstica de que la causa de la FOD podía ser por el diagnóstico de un carcinoma de cuello uterino que fue corroborado por biopsia. Ya tenía metástasis a ganglios regionales y distales, así como anemia severa por pérdidas hemáticas vaginales y trombosis venosa profunda. Se encontraba en un estadio avanzado de la enfermedad. Faltaba precisar si la fiebre era debida a esta afección o conomitaba otra enfermedad causante de la misma.

La paciente había cumplido múltiples regímenes terapéuticos antibióticos anteriormente sin que cediera la hipertermia. De todas formas, resultaba importante descartar causas infecciosas. Para ello se realizaron múltiples estudios microbiológicos. Los cultivos de líquido pleural, urocultivo, hemocultivo, VIH, VDRL y serologías para los virus de las hepatitis B y C fueron negativos. El ecocardiograma normal y los hemocultivos descartaron la endocarditis. La prueba de la tuberculina y la radiografía de tórax sin alteraciones hicieron lo mismo con la tuberculosis y se consideró que los gérmenes aislados no fueron la causa de la fiebre ya que no remitió después de los ciclos antibióticos. Se sospechó la posibilidad de la actinomicosis y se instauró

tratamiento con penicilina que no modificó al cuadro clínico. No se encontraron pistas diagnósticas sugestivas de otras enfermedades infecciosas.

La FOD originada por neoplasias se debe a la producción de citoquinas pirógenas, a la liberación espontánea del factor de necrosis tumoral con o sin infecciones secundarias al propio proceso tumoral o al tratamiento inmunosupresor. También puede ocurrir por la infiltración neoplásica del centro termo-regulador, por ejemplo, del núcleo preóptico del hipotálamo anterior⁽²⁾.

La fiebre es un síntoma frecuente en el linfoma⁽³⁾ y particularmente en los de tipo extra ganglionar y de órganos huecos. Forma parte de los síntomas B del linfoma. Se han descrito casos de FOD en el curso de linfomas uterinos intravasculares de células B grandes^(3, 4). Ante la presencia de múltiples adenopatías, esta posibilidad diagnóstica tenía un gran peso en el caso. Por esta razón se realizó una exéresis de ganglio inguinal paralelamente a la biopsia de cuello uterino que descartó al proceso linfoproliferativo maligno como diagnóstico único o concomitante.

Algunas neoplasias epiteliales están entre las causas frecuentes de FUO. Particularmente algunos carcinomas como el de células renales y el hepatocarcinoma. Se ha reportado FOD en el curso del carcinoma de colon⁽⁵⁾. Sin embargo, el de cuello uterino no constituye una causa frecuente de esta afección, por lo cual no constituyó el principal pensamiento diagnóstico de los médicos que precedieron a los autores en la atención del caso. Se identifican a individuos con FOD cuyo cuadro clínico está constituido únicamente por la fiebre o en los que además, por otros escasos elementos clínicos. En su trabajo fundacional Petersdorf y Beeson describieron varios casos en los que el diagnóstico definitivo no había estado considerado entre las principales posibilidades diagnósticas⁽¹⁾.

Se ha descrito FOD producida por una reacción leucemoide en pacientes con carcinoma de cuello uterino⁽⁶⁾ y también en una paciente hysterectomizada previamente por esta afección, en la que hubo recidiva tumoral metastásica esplénica⁽⁷⁾. En estos pacientes la hipertermia remitió definitivamente sólo con el tratamiento quirúrgico o la radioterapia. La fiebre producida directamente por el tumor primario en esta neoplasia, hasta donde pudieron determinar los autores, ha sido reportada sólo en dos casos de una misma publicación⁽⁸⁾. Esto refleja la infrecuencia de esta forma de presentación.

En este caso la fiebre no remitió a pesar de prolongados y sucesivos regímenes antibióticos, por lo que se puede concluir que no era causada por infección bacteriana sensible a los antibióticos utilizados. Cabe argumentarse que en la biopsia de cérvix se describió la presencia de áreas de necrosis supurativa, que pudiesen ser la causa y que no cedió a la antibióticoterapia por inaccesibilidad del medicamento a las áreas de necrosis tumoral. Podría apoyar esta hipótesis el hecho de que el control definitivo sólo se logró una vez iniciado el tratamiento con quimioterapia y radioterapia. El control definitivo del síntoma principal únicamente con el tratamiento oncoespecífico demostró que el tumor primario era su causa.

Consideramos que la descripción de este caso clínico resulta importante, ya que no es típica la presentación de carcinoma de cérvix como FOD. Esto hace plantear que esta etiología se debe tener en cuenta porque es la cuarta neoplasia más frecuentemente diagnosticada entre las mujeres a nivel global(9). El primer síntoma suele ser la hemorragia vaginal. La fiebre es un signo clínico que puede estar presente, aunque hasta ahora sólo se había descrito como la manifestación inicial del carcinoma de cérvix en muy pocos casos. Cuando esto ocurre, el tratamiento más adecuado de la misma consiste en tratar el propio tumor. Resulta importante tener en cuenta la asociación de fiebre y sangramiento vaginal como posible forma de presentación. Puede constituir una pista diagnóstica relevante para no perder tiempo. Este caso resalta la importancia de realizar un examen completo y exhaustivo al paciente con FOD.

Bibliografía:

1. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of Unexplained Origin: Report on 100 Cases. Medicine. 1961 [citado: 11-04-2022];40(1):1-30 https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/1961/02000/FEVER_OF_UNEXPLAINED_ORIGIN_REPORT_ON_100_CASES.1.aspx
2. Haidar G, Singh N. Fever of Unknown Origin. N Engl J Med. 2022 [citado: 11-04-2022];386(5):463-77 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra2111003>
3. Cunha BA, Petelin A. Fever of unknown origin (FUO) due to large B-cell lymphoma: The diagnostic significance of highly elevated alkaline phosphatase and serum ferritin levels. Heart & Lung. 2013 [citado: 11-04-2022];42(1):67-71 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147956312002038>

4. Lannoo L, Smets S, Steenkiste E, Delforge M, Moerman P, Stroobants S, et al. Intravascular Large B-Cell Lymphoma of the Uterus Presenting as Fever of Unknown Origin (FUO) and Revealed by FDG-PET. *Acta Clinica Belgica*. 2007 [citado: 11-04-2022];62(3):187-90 <https://doi.org/10.1179/acb.2007.031>
5. Fernández Guerrero ML, Jiménez Rodríguez A, de Julián Jiménez A, de Górgolas Hernández-Mora M, González Cajigal R. Fiebre recurrente como primera manifestación del cáncer de colon. *Revista clinica espanola*. 2002 [citado: 11-04-2022];202(11):592-5 <https://www.revclinesp.es/es-fiebre-recurrente-como-primera-manifestacion-articulo-13037922>
6. Qing L, Xiang T, Guofu Z, Weiwei F. Leukemoid reaction in cervical cancer: a case report and review of the literature. *BMC Cancer*. 2014 [citado: 11-04-2022];14(1):670 <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-670>
7. Dixit J, Mohammed N, Shetty P. Splenic Metastasis from Cancer of Uterine Cervix-a Rare Case. *Indian J Surg Oncol*. 2016 [citado: 11-04-2022];7(4):479-83 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27872541>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5097777/>
8. Molina Garrido MJ, Mora Rufete A, Guillén Ponce C, Martínez y Sevilla C, Carrato A. [Fever of unknown origin as first manifestation of two cases of cervix carcinoma]. *Anales de medicina interna (Madrid, Spain : 1984)*. 2006 [citado: 11-04-2022];23(8):387-8 http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992006000800009
9. Hull R, Mbele M, Makhafola T, Hicks C, Wang SM, Reis RM, et al. Cervical cancer in low and middle-income countries (Review). *Oncol Lett*. 2020 [citado: 11-04-2022];20(3):2058-74 <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11754>