



# **MUJER CON FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO DE ETIOLOGÍA NO INFECCIOSA**

**S. Isasi de Isasmendi, P. Alcheikh Felices,  
R. Díez Angulo, J. Gomes Martín.  
HOSPITAL ROYO VILLANOVA  
ZARAGOZA**

## INFORME DE URGENCIAS

NºS. SOCIAL

Nº CIA

Nº HISTORIA

SERVICIO DE URGENCIAS

Dr/Dra.

FECHA DE INGRESO 28/02/12 15:02

FECHA DE ALTA 28/02/2012

Mujer de 69 años que acude por fiebre o febrícula sin focalidad

### ANTECEDENTES PERSONALES:

Datos Clínicos: HTA

Medicación Actual: Tenoretic 100/25

Datos Personales: Buena calidad de vida.

Alergias: AMERIDE

### ENFERMEDAD ACTUAL:

Paciente que presenta fiebre de 15 días de evolución diaria de hasta 39°C que cede con paracetamol pero luego vuelve a subir, presento cuadro de inflamación articular sistémica predominante en los tobillos y en las manos que mejoró con el tratamiento corticoide que le puso su médico. Último pico febril hoy por la mañana de 38.5°. Le hizo analítica de sangre el viernes 17 de febrero con los siguientes resultados: 11100 leucocitos con neutrofilia 80VSG 75, ASLO negativo, PCR 256, factor reumatoide 256. ANA, ANCA, NDNA, ANTIRO, jo-1, sistemático de orina totalmente normal. No ha tomado antibióticos. No ha presentado otra sintomatología ni urológica, ni respiratoria, ni digestiva.

### EXPLORACION GENERAL:

28/02/2012 15:21, Tensión Arterial: 145/ 92 , Frecuencia Cardiaca: 91 p.m., Temperatura: 37,00 °C, Timpánica , Saturación de Oxígeno: 97  
Consciente, orientada, eupneica, pupilas isocóricas y normorreactivas. NO IY, no adenopatías, no bocio. AP: normoventilación. AC: RscRs a 96 lpm, normoventilación. Abdomen: blando, depresible, no masas ni visceromegalias. EEII: no edemas, no insuficiencia venosa ni arterial. RCP flexor bilateral.

### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

AO: normal

AS: 10800 con neutrofilia 93200, coagulación normal, glucosa 203, urea 67, creatinina 1.3, ácido láctico 2.9, AST 49, proteína c reactiva 23.79

Perfil sepsis

Gasometría arteria.

Paciente: Número petición: 32284456  
Fecha Pétición: 1/03/12

Servicio de Microbiología

**SEROLOGÍA / VIROLOGÍA**

Revisado y validado por: Dr. Toledo Pallarés, Miguel  
Muestra Procesada: Suero

**Serología Bacteriana**

**Borrelia burgdorferi / Enfermedad de Lyme**

Borrelia burgdorferi Ig G Negativo  
Borrelia burgdorferi Ig M Negativo

**Sifilis**

LUES- Treponema pallidum RPR Negativo  
LUES- T. pallidum Ig totales (ELISA) Negativo

**Serología Rickettsia / Fiebre botonosa**

Rickettsia conorii IgG (fiebre botonosa) Negativo

**Serología Parasitaria**

**Toxoplasmosis**

Toxoplasma gondii Ig G (EIA) Positivo

**Leishmaniasis**

Anti- Leishmania spp. IgG Negativo

**Serología Vírica**

**Citomegalovirus (CMV)**

Citomegalovirus IgM (ELISA) Negativo

**Virus de Epstein Barr**

Virus Epstein Barr Anti EBNA Positivo  
Virus Epstein Barr VCA IgG Positivo

**Hepatitis B**

Hepatitis B - HBsAg Negativo  
Hepatitis B - Anti HBc Negativo

**Hepatitis C**

Hepatitis C IgG (Anti VHC) Negativo

**Otros virus**

Parvovirus B19 IgG Negativo  
Parvovirus B19 IgM Negativo

**Serología VIH**

Anti VIH (1+2) Negativo

**Serología Neumonías atípicas**

Mycoplasma pneumoniae Ig G Negativo  
Coxiella burnetii IgG Negativo  
Coxiella burnetii IgM Negativo  
Chlamydia pneumoniae IgG Positivo  
Chlamydia pneumoniae IgM Negativo  
Legionella spp. IgG Negativo

# Consulta de Diagnóstico Rápido

- Urocultivo, Hemocultivos, Serologías y Autoinmunidad negativos.
- Rx tórax, senos paranasales y tobillos normal.
- Ecografía abdominal normal.
- Urea 61 mg/dL, Creatinina 1.1 mg/dL.
- GGT 116 UI/L, FA 125 UI/L.
- Leucos 13.400, N 91%, VSG 91 mm/h.

Exantema en tronco y EE → retirada de Atenolol / Clortalidona  
7 días y reevaluar



**MEDICINA  
INTERNA**

## INFORME

TC helicoidal sin y con medio de contraste iv.

Hígado de tamaño y morfología normal sin apreciar lesiones ocupantes de espacio.

Vesícula, VBP, páncreas, glándulas suprarrenales y ambos riñones de tamaño, morfología y ecoestructura conservada. quistes sinusales renales bilaterales.

Esplenomegali de 14, 5 cm de tamaño de densidad homogénea

Adenopatía de 8 mm en las proximidades de tronco celiaco.

Diverticulos en sigma sin signos inflamatorios.

No liquido libre.

No masas pélvicas.

## CONCLUSIÓN

Esplenomegalia homogénea. Adenopatía en tronco celiaco. A controlar.

Diverticulosis.

# Medicina Interna

ECOCARDIOGRAMA



Normal

## Servicio de Microbiología

### BACTERIOLOGÍA

Revisado y validado por:

**Muestra procesada:**

Sangre

*Hemocultivo 1*

Cult. med. liq. (aerobios)

Sangre  
Negativo

Cult. med. liq. (anaerobios)

Sangre  
Negativo

*Hemocultivo 2*

Cult. med. liq. (aerobios)

Sangre  
Negativo



**ERITRODERMIA**

**BIOPSIA PIEL**



**Dermatitis perivascular superficial con infiltrado celular mixto con predominio de eosinófilos**



## Descripción Macroscópica:

Cilindro de tejido óseo de 2 cm de longitud. Inclusión total en un bloque.

## Diagnóstico Intraoperatoria:

No hay datos

## Descripción Microscópica:

No hay datos

## Diagnóstico:

**Médula ósea (biopsia):** Médula ósea marcadamente hipercelular para la edad de la paciente, con presencia de elementos de las tres series hematopoyéticas que maduran de forma adecuada. La hipercelularidad se observa a expensas de la serie blanca, llamando la atención la presencia de abundantes eosinófilos tanto maduros como inmaduros. La serie roja no presenta alteraciones significativas. La serie megacariocítica muestra un discreto incremento del número de sus formas, que tienden a agruparse y que tienen rasgos dismórficos. Las tinciones inmunohistoquímicas para CD117 y CD34 revelan la presencia de aproximadamente un 10% de blastos. Con la tinción para reticulina se observa fibrosis reticulínica grado 1-2.

## Notas del Informe:

No hay datos

Paciente:  
Centro:  
Servicio:  
Cama:  
Solicitant:  
Sospech:

### Servicio de Bioquímica Clínica

Revisado y validado por:

#### BIOQUÍMICA SÉRICA

Glucosa	140	mg/dL	70 - 105
Urea	** 149	mg/dL	16 - 48
Creatinina	2.5	mg/dL	0.5 - 0.9
AST/GOT	** 352.0	UI/L	.0 - 32.0
LDH	** 3524.0	UI/L	240.0 - 480.0
Sodio	145.0	mEq/L	136.0 - 145.0
Potasio	4.0	mEq/L	3.5 - 5.1
Cloro	** 119	mEq/L	98 - 107
Filtrado Glomerular estimado	20	mL/min/1.73m <sup>2</sup>	

Fórmula de cálculo: MDRD4

FGE igual o sup. a 60: normal o compatible con ERC estadio 1 o 2 (si persiste durante 3 meses o más).  
FGE 30 - 59: indicador de ERC estadio 3 (si persiste durante 3 meses o más).  
FGE 15 - 29: indicador de ERC estadio 4 (si persiste durante 3 meses o más).  
FGE < 15: indicador de ERC estadio 5 (si persiste durante 3 meses o más).

#### PROTEÍNAS EN SUERO

Haptoglobina	<5.8	mg/dL	36.0 - 195.0
pH	* 7.290		7.330 - 7.430
pCO2	** 26.0	mmHg	38.0 - 50.0
pO2	* 41.0	mmHg	30.0 - 50.0
HCO3-	** 12.5	mmol/L	23.0 - 27.0
Exceso de base	** -12.4	mmol/L	-2.0 - 2.0
CO2 total	** 13.3	mmol/L	24.0 - 28.0
Saturación de oxígeno	69.2	%	60.0 - 85.0

# Medicina Interna

### Servicio de Hematología

Revisado y validado por:

#### HEMATIMETRÍA

Leucocitos	6.0	10 <sup>9</sup> /L	3.6 - 10.5
Neutrófilos %	* 76.5	%	40.0 - 70.0
Linfocitos %	* 13.7	%	20.0 - 50.0
Monocitos %	9.4	%	2.0 - 12.0
Eosinófilos %	0.1	%	0.0 - 6.0
Basófilos %	0.3	%	0.0 - 2.0
Hemias	2.20	10 <sup>12</sup> /L	3.80 - 5.20
Hemoglobina	** 6.2	g/dL	12.0 - 16.5
Hematocrito	** 17.5	%	37.0 - 48.0
VCM	* 79.4	fL	80.0 - 98.0
HCM	28.1	pg	26.0 - 32.0
CHCM	* 35.3	g/dL	30.0 - 34.0
RDW	* 17.1		11.5 - 13.7
Plaquetas	* 107	10 <sup>9</sup> /L	125 - 450
Reticulocitos %	** 0.0	%	0.5 - 2.5
Reticulocitos	** .90	10 <sup>9</sup> /L	25.00 - 100.00

REVISADO

Menor desv. izda. Resto similar.

Zaragoza, a [miércoles 2 de mayo de 2012](#)

Empeoramiento progresivo de la situación clínica:  
Insuficiencia renal.  
Anemia hemolítica.



**Insuficiencia respiratoria  
aguda**



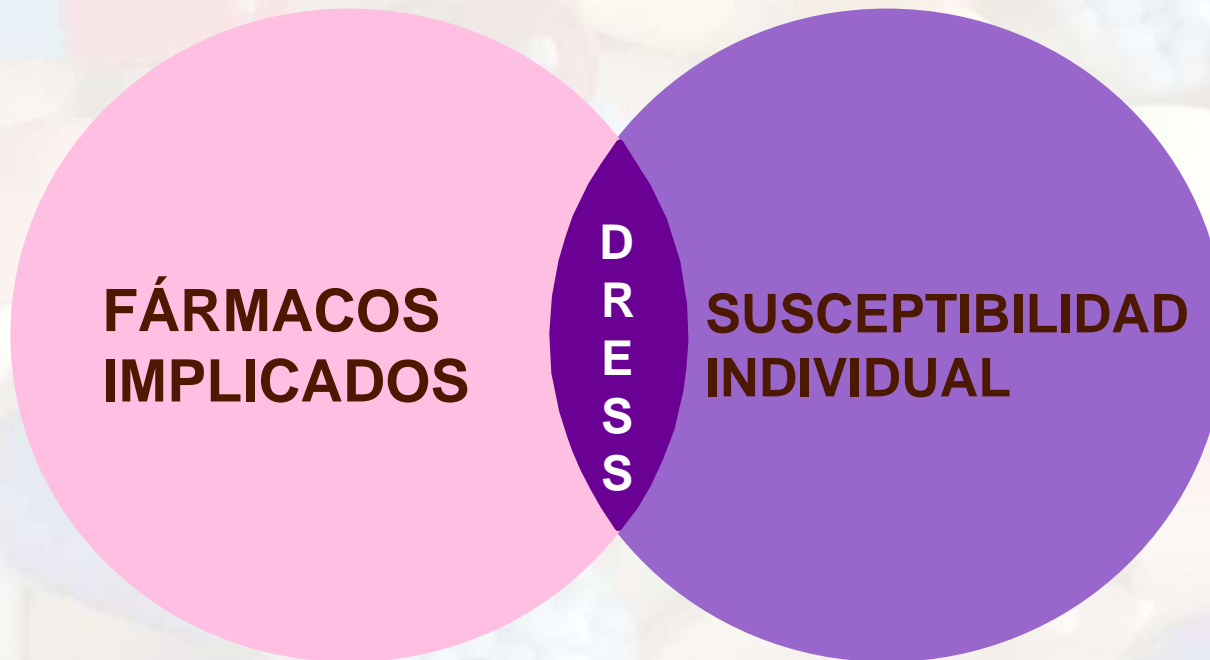
**UCI**





**SÍNDROME DE HIPERSENSIBILIDAD A FÁRMACOS (SHF) /  
DRESS ( Drug Rash, Eosinophilia and Sistemic Symptoms )**

# ETIOPATOGENIA



**El SHF está inducido por diversos fármacos. Éstos tendrían capacidad para producir una acumulación de metabolitos reactivos, que se comportarán como haptenos e inducirían una respuesta inmune.**

# ETIOPATOGENIA

- **Fármacos implicados:**
  - **Clásicos:**
    - **Antiepilépticos:**
      - Aromáticos clásicos (fenitoína, carbamazepina y fenobarbital) son el paradigma de los agentes responsables de esta síndrome. Existe una reactividad cruzada entre ellos.
      - Nuevos aromáticos (lamotrigina) también ha sido implicado en el SHF.
    - **Derivados de sulfamidas** (dapsona, sulfasalazina y sulfametoxazol).
    - **Alopurinol:** Mayor afectación renal y mortalidad en este grupo ( 26.7 %).
  - **Otros:**
    - Minociclina, antirretrovirales (abacavir, nevirapinay zalcitabina), amoxicilina – clavulánico, diltiazem, isoniazida, clopidogrel, ranelato de estroncio, **atenolol, tiazidas...**

# ETIOPATOGENIA

- **Patogenia:**
  - **Mecanismos inmunológicos:**
    - Hipersensibilidad retardada → la implicación de un mecanismo de hipersensibilidad celular o de tipo IV (mediada por linfocitos T) se constata por los resultados positivos obtenidos en las pruebas epicutáneas.
  - **Virus:**
    - El papel de los virus en la patogenia del SHF parece tener cada día más fuerza.
    - La interacción entre medicamentos e infección viral activa es evidente en algunos casos, principalmente con los virus de la familia de los herpes ( **VHH6**, VHH7, CMV y VEB ) y el VIH.

Posiblemente el SHF sea un proceso dinámico multifactorial en el que intervienen diferentes factores que desencadenan una respuesta inflamatoria mediada por citocinas.

# CLÍNICA

- **Clínica muy abigarrada y variable.** Clásicamente el cuadro se desarrolla **entre las 2 y 6 semanas** de iniciar la ingesta del fármaco responsable.
- **Clínica cutánea:**
  - Presentación muy variable: exantema generalizado, dermatitis eccematosa, dermatitis exfoliativa, **eritrodermia...**
  - Lo más habitual es un exantema morbiliforme o maculopapuloso confluyente que aparece uno o dos días después de iniciarse la fiebre. Se inicia en cara, EESS y región superior del tronco con posterior extensión caudal hasta EEII.
  - La presencia de **edema facial y periorbitario** constituyen un signo clínico muy típico de este síndrome.
  - La histopatología de las lesiones cutáneas no es específica y depende fundamentalmente del tipo de lesión biopsiada y de la fase evolutiva ( lo más frecuente infiltrado por linfocitos, aunque también se pueden encontrar **eosinófilos**)



# CLÍNICA

- **Clínica extracutánea:** la afectación multiorgánica es tan abigarrada como la lesión cutánea. Las lesiones cutáneas preceden a las sistémicas.
  - **Linfadenopatías ( 70%):** predominantemente cervicales, aunque pueden generalizarse.
  - **Afectación hepática (50 - 60%):** desde elevación de transaminasas, **colestasis** intra y extrahepática hasta necrosis hepática.
  - **Afectación hematológica ( 50 %):** la eosinofilia es la alteración más frecuente, asociada o no a linfocitosis. El porcentaje de eosinofilia varía en relación al fármaco responsable. Otras alteraciones→ **esplenomegalia**, trombocitopenia, **anemia hemolítica Coombs negativa** y anemia aplásica.
  - **Manifestaciones renales ( 30%):** desde hematuria y proteinuria ligera hasta nefritis intersticial y **fallo renal agudo**.
  - **Alteraciones respiratorias ( 15%):** la neumonía intersticial, **síndrome de distrés respiratorio** o incluso vasculitis están descritas en varias publicaciones.
  - **Otras:** pericarditis, necrosis miocárdica, alteraciones del SNC ( encefalitis, meningitis aséptica), rabdomiolisis...

# DIAGNÓSTICO

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DRESS

- 1) Erupción cutánea medicamentosa.
- 2) Alteraciones hematológicas: eosinofilia  $> 1,500/\text{mm}^3$  y/o presencia de linfocitos atípicos.
- 3) Compromiso sistémico: adenopatías ( $> 2$  cm de diámetro) y/o hepatitis (elevación de transaminasas al menos 2 veces de los valores normales) y/o nefritis intersticial, y/o neumonitis intersticial, y/o carditis.
- 4) Fiebre ( $39-40^{\circ}\text{C}$ ).

Los ensayos in vitro de linfotoxicidad y las pruebas epicutáneas de contacto ayudan a poner de manifiesto el papel del fármaco al que se le imputa la reacción.

# DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

## **Enfermedades exantemáticas febriles**

Mononucleosis infecciosa y otros cuadros víricos  
Síndrome hemofagocítico asociado a virus.

## **Reacciones a fármacos**

Enfermedad del suero  
Eritema multiforme y Síndrome Stevens-Johnson  
Necrólisis epidérmica tóxica  
Pseudolinfoma cutáneo

## **Enfermedades hepáticas**

Hepatitis por virus B  
Hepatitis autoinmune  
Hepatitis idiosincrásica inducida por fármacos

## **Enfermedades renales**

Nefritis tubulointersticial aguda

## **Neoplasias hematológicas**

Linfoma / leucemia de células T

# TRATAMIENTO

- **No existen pautas terapéuticas definidas para el SHF.**
- **La retirada del fármaco sospechoso**, evitando asimismo la exposición a medicamentos con los que existe la posibilidad de reactividad cruzada, **es la primera medida a tomar.**
- Los **corticoides sistémicos son el tratamiento de elección** para la mayoría de los autores en los casos graves:
  - Administración precoz y prolongada.
  - Dosis entre **1 – 2 mg / Kg / día de prednisona** o dosis equivalente de otros corticoides.
- **Inmunoglobulinas intravenosas:**
  - **0,2 – 0,75 g / kg / día** durante cuatro días. Basado en la influencia del VVH-6 en la patogenia del SHF.
- **N – acetilcisteína:** Inhibe la inmunorespuesta del SHF.
- **Interferón alfa:** en SHF de larga evolución.

# PRONÓSTICO

- El curso del SHF es variable y no existe ningún factor que ayude a identificar qué pacientes van a progresar hacia un curso más severo.
- Mortalidad del **10%** dependiente en la mayoría de los casos del grado de afectación hepática.
- La prevención primaria y secundaria puede jugar un papel importante en el manejo de esta entidad:
  - Dosificación más gradual de fármacos que inducen SHF con relativa frecuencia (anticonvulsivantes y sulfonamidas).
  - **Pruebas epicutáneas** sobre todo si el fármaco tiene metabolismo cutáneo y la **exposición in vitro de linfocitos del paciente al fármaco susceptible** para predecir el grado de sensibilización. Útiles en prevención primaria, para familiares de primer grado de pacientes con SHF ( ya que hay **factores genéticos implicados en la patogenia** ), y en prevención secundaria , al determinar si distintas sustancias tienen reactividad cruzada.



# EVOLUCIÓN

- Se inició tto con metilprednisona 2 mg/ Kg / día, inmunoglobulinas y N-acetilcisteína.
- Precisó de **soporte ventilatorio** con colocación de traqueostomía.
- **Hemofiltro** por fallo renal agudo.
- **Pancitopenia** con leucopenia severa que precisó factor estimulante de colonias.
- **Bacteriemia** asociada a catéter central persistente por *Enterococcus faecalis*, tratada con Daptomicina.
- **Infección urinaria** por sondaje vesical permanente por *E. coli* y *P. aeruginosa*.
- **Hemorragia digestiva baja** por fisura anal.
- **Polineuropatía del enfermo grave.**
- Fue dada de alta 5 meses más tarde tras RHB siendo capaz de caminar independiente.
- Actualmente en seguimiento en CCEE Medicina Interna.

# BIBLIOGRAFÍA

- Tas S, Simonart T. Management of Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS Syndrome): An Update. *Dermatology* 2003;206:353-6.
- Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson Syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis and Hypersensitivity syndrome. Pierre-Dominique Ghislain M.D., Jean-Claude Roujeau, M.D. *Dermatology Online Journal* 8(1): 5.
- Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking. S. A. Walsh and D. Creamer. *Clinical and Experimental Dermatology*, 36, 6–11.
- Virus reactivation and intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy of drug-induced hypersensitivity syndrome. Yoko Kano\*, Miyuki Inaoka, Keiichi Sakuma, Tetsuo Shiohara. *Toxicology* 209 (2005) 165–167.
- Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson Syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis and Hypersensitivity syndrome. Pierre-Dominique Ghislain M.D., Jean-Claude Roujeau, M.D. *Dermatology Online Journal* 8(1): 5.
- Síndrome de hipersensibilidad retardada a fármacos. A. J. Pérez Pimiento, E. Calvo Manuel, C. Lozano Tonkín y D. Espinós Pérez. *Rev Clin Esp* 2002;202(6):339-46.
- Síndrome de Hipersensibilidad a Fármacos. Jesús Fernandez Herrera y Javier Pedraz. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2007;8:55-67.
- Síndrome de Hipersensibilidad a fármacos. Natalia Fernández-Chico e Isabel Bielsa Marsol. *Piel* 2003;18(5):252-8
- Toxicodermias y virus. Manuel Almagro Sánchez. *Piel*. 2008;23(5):223-6.
- Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms. A Retrospective Study of 60 Cases. Yi-Chun Chen, MD; Hsien-Ching Chiu, MD; Chia-Yu Chu, MD, PhD. *Arch Dermatol*. 2010;146(12):1373-1379. doi:10.1001/archdermatol.2010.198