

## REPORTAGE DE CASO

# Enfermedad mixta del tejido conectivo como causa de fiebre de origen por determinar

Rafael Trejo Ayala<sup>1</sup>

Rubén Montúfar<sup>2</sup>

Recepción: 20 de enero 2013

Aprobado: 02 de mayo 2013

### Resumen

La Fiebre de Origen por Determinar, constituye un verdadero reto para el médico, ya que puede ser causada y desarrollada por múltiples causas entre las que se pueden mencionar: las enfermedades infecciosas, neoplásicas, colágeno vascular, misceláneas e idiopáticas. Las causas asociadas a enfermedad del tejido conectivo representan del 33% al 40% de los casos. El objetivo de este reporte es presentar un caso de una mujer, de 28 años, quien después de múltiples estudios, repetidos ingresos hospitalarios y persistencia de su fiebre, ocho meses después, aparecen síntomas compatibles con lupus, polimiositis y esclerodermia; por lo que se consideró el diagnóstico de Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo.

**Palabras Clave:** Fiebre de Origen por Determinar, Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo, Hipertensión Pulmonar, Trombo embolismo Pulmonar. El Salvador.

### Introducción

Fiebre de Origen por Determinar (FOD) se refiere a una condición en la que un individuo tiene una temperatura elevada, a pe-

sar de que las investigaciones médicas no encuentran una causa o etiología. La definición más utilizada es la de Petersdorf y Beeson, en la cual un paciente debe cumplir los siguientes criterios: fiebre de más de tres semanas de duración, con temperaturas superiores a 38.3°C, medidas en varias ocasiones, sin diagnóstico después de una semana de estudios en un medio hospitalario.<sup>1,2</sup>

Son muchas las causas de FOD, siendo las principales: infecciosas en un 15% a 30%, neoplasias en un 10%-30%, enfermedades colágeno vasculares en un 33% a 40%, enfermedades misceláneas en un 5% a 14%, y hasta un 20% a 30% no se encuentra causa a pesar de un estudio adecuado.<sup>3,4</sup>

La Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (EMTC) fue descrita inicialmente en 1972 por Sharp y colaboradores, en un grupo de pacientes con características clínicas de Lupus Eritematoso Sistémico, Esclerodermia y Miositis; con la presencia de valores muy elevados de Anticuerpos antinucleares y sensibles a la acción de la enzima ribonucleasa, lo que sugería una especificidad antigénica frente a una ribonucleoproteína nuclear (RNP), en la que con posterioridad se ha identificado el antígeno frente al que

<sup>1</sup> Médico Internista de Staff del Hospital Médico Quirúrgico del Instituto Salvadoreño del Seguro Social. [rafaeltrejoayala@gmail.com](mailto:rafaeltrejoayala@gmail.com)

<sup>2</sup> Médico Reumatólogo de Staff del Consultorio de Especialidades del Instituto Salvadoreño del Seguro Social. [rmontufar@hotmail.com](mailto:rmontufar@hotmail.com)

se dirigen estos auto anticuerpos. 5,6,7 La EMTC incluye manifestaciones propias de otras entidades, como el lupus, la esclerodermia, la polimiositis, dermatomiositis o la artritis reumatoide, sin embargo, es una entidad clínica que posee sus propios criterios de clasificación de la enfermedad, siendo los más utilizados los criterios propuestos por Kuskawa y Alarcón Segovia 5,8,9

## Reporte de Caso

Se presenta el caso de una mujer, de 28 años de edad, sin antecedentes médicos previos, con historia de procesos febriles continuos con 8 meses de evolución, de predominio nocturno, con oscilaciones entre 38.5°C a 39°C, acompañado de malestar general, osteomalgias y cefalea. Múltiples consultas médicas, al inicio se diagnosticó como "probable dengue", luego por la persistencia de los síntomas se sospechó Fiebre Tifoidea, tratándose con varios ciclos de antibióticos, sin mejoría. Al examen físico inicial sin aparentes anormalidades.

Al mes de persistir la fiebre, a pesar de los tratamientos recibidos, es hospitalizada y se realizan los siguientes estudios: biometría hemática, pruebas de función renal y hepática, ELISA para VIH, hemocultivos y urocultivo y Anticuerpos Antinucleares; encontrándose resultados negativos o en límites normales. Además se realizó ultrasonido abdominal, en el cual se reporta aumento difuso del hígado y bazo. En la Tomografía Axial Computarizada de abdomen y pelvis, se reporta infiltración grasa en hígado y quistes en ovarios.

La fiebre pasó a ser intermitente, dos o tres veces por semana, el estado de la paciente continuó en deterioro progresivo, acompañándose de astenia e hiporexia y pérdida de peso estimado en 85 libras. Tres meses después, se detecta la presencia de tumoración en mama derecha, realizándose estudios de ultrasonido de mamas, mamografía, marcadores tumorales y biopsia negativa a malignidad. Se repite ELISA para VIH que es no reactivo.

A los seis meses de evolución, aparecen nuevos síntomas tales como: pérdida del cabello, lesiones cutáneas en miembros inferiores no dolorosas, nodulares e hiperpigmentadas y limitadas a región posterior, asimismo lesiones hipopigmentadas en ambas rodillas. También artralgiyas y edema de manos, fenómeno de Raynaud, debilidad en miembros progresiva y a predominio proximal, acompañada de mialgias severas de cintura escapular, por lo que consulta nuevamente y es hospitalizada. Al examen físico se encuentra extensa alopecia de cuero cabelludo, esclerodactilia, edema de manos (figura 1), lesiones nodulares en piel de miembros inferiores y otras lesiones papulares hipopigmentadas en rodillas (fig 2 y 3). Con debilidad muscular proximal severa y marcado dolor muscular a la palpación. También hepatoesplenomegalia.

Figura 1. Edema de manos.



Figura 2. Lesiones hipopigmentadas en rodillas.



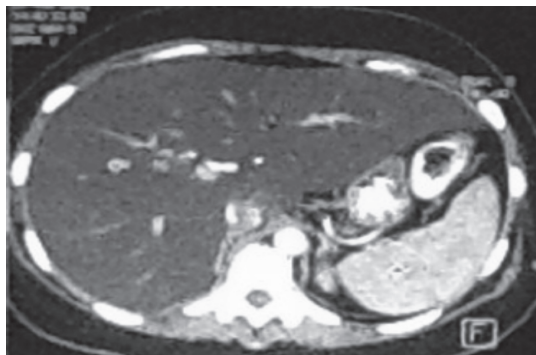
**figura 3. Lesiones nodulares en piel de miembros inferiores.**



En las pruebas de laboratorio se encontró: Leucograma con 12,770 glóbulos blancos por uL, con linfocitos totales de 1230 por uL, Hemoglobina de 11.1 gramos por dL, plaquetas de 850,000 por uL. Examen general de orina sin proteinuria u otra anomalía, CPK total de 1155 U/l (VN 0-167), albúmina sérica 2.1 g/dl, AST 275 U/L, ALT 108 U/L, Lactato Deshidrogenasa 674 U/L, Proteína C Reactiva de 0.67 mg/dl (VN 0-0.5), Creatinina 0.4 mg/dl, Calcio corregido de 10.05 mg/dl, Velocidad de Eritrosedimentación 84 mm/lhr (VN 4-11), Factor Reumatoideo positivo (1:64), Beta 2 Microglobulina 4626 ng/ml, marcadores tumorales negativos, hemocultivos negativos, ELISA para VIH no reactivo, anticoagulante lúpico negativo.

En la tomografía axial computarizada abdominal se encontró hepatomegalia con esteatosis hepática difusa, además adenopatías de tamaño significativo pericavas, infrarrenales, a la periferia de vasos iliacos e inguinal, y otras adenopatías en la periferia de los vasos mesentericos. (figura 4 Y 5)

**Figura 4. Identificar .**



**Figura 5. Identificar**



En el aspirado de médula ósea se encontró hiper celularidad de las tres líneas, con ausencia de crecimiento bacteriano o de hongos en los mielocultivos no baar, barr y hongos: Los anticuerpos antinucleares positivos 11280, patrón moteado fino, Anticuerpos DNA de doble cadena positivos 56 U/ml (VN menor de 24); Anticuerpos anti-RNP positivos mayor de 300 U/ml (VN menor de 10), Anticardiolipinas negativos. Electromiografía compatible con miopatía inflamatoria crónica. Biopsia de músculo reportó atrofia perifascicular con áreas de necrosis, compatible con miopatía inflamatoria tipo polimiositis. Biopsia de piel con dermatitis perivascular superficial y necrosis de grasa subcutánea focalizada.

A la semana de estancia intrahospitalaria, se evidencia hipoxemia severa, con taquicardia sinusal, Dimero D elevado, en Ecocardiografía se evidencia derrame pericárdico leve con dilatación de cámaras derechas con Presión de Arteria Pulmonar de 55 mmHg y movimiento paradójico del septum, por lo que se realizó Centellograma Ventilación-Perfusión Pulmonar, siendo compatible con Tromboembolismo Pulmonar (TEP). La paciente fue tratada con hidrocortisona + anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular y finalmente manejada ambulatoriamente con predisona + warfarina. Ha presentado evolución satisfactoria de su enfermedad y buena respuesta al tratamiento.

## Discusión

Los pacientes con Fiebre de Origen por Determinar (FOD) constituyen un verdadero reto clínico para los médicos, ya que son muchas las causas que pueden condicionarla. De las enfermedades colágenas vasculares que se presentan como FOD, las más descritas son las vasculitis sistémicas, la enfermedad de Still del adulto y el lupus eritematoso sistémico.

La Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo, es una entidad clínica caracterizada por miositis, artritis, edema de manos, esclerodactilia, fenómeno de Raynaud y anticuerpos Anti RNP positivos. Son muy pocos los casos reportados como Fiebre de Origen por Determinar asociados a esta enfermedad. En general, son muy pocos los estudios realizados en Estados Unidos y Latinoamérica acerca de la prevalencia de la EMTC, solo en un estudio de Japón, reportaron una prevalencia de 2.7 casos por 100,000 habitantes. No hay asociación a raza, es más frecuente en mujeres que en hombres, con un ratio de 10:1. Puede aparecer a cualquier edad, pero se ha visto una mayor incidencia entre los 15 a 25 años. Las causas más frecuentes de muerte en la EMTC parecieran estar asociadas a la Hipertensión Pulmonar e infecciones.<sup>10</sup>

La EMTC incluye manifestaciones propias de otras entidades, como el lupus, la esclerodermia, la polimiositis/dermatomiositis o la artritis reumatoide, lo que queda recogido en las 3 distintas clasificaciones de criterios diagnósticos de EMTC.<sup>11</sup> En algunos estudios, estos pacientes se han podido «reclasificar» con el paso del tiempo en alguna de estas entidades, un 9% como artritis reumatoide, un 15% como lupus, un 21% como esclerodermia, argumento utilizado en contra de la individualización de esta enfermedad. Sin embargo, a los 5 años de seguimiento, más de la mitad de los pacientes inicialmente diagnosticados de EMTC, sigue presentando criterios diagnósticos de esta enfermedad. Del mismo modo, el seguimiento a los 2 años de pacientes con el marcador serológico propio de esta enfermedad, es decir, valores elevados de

anticuerpos anti-U1snRNP, aunque sin cumplir criterios de EMTC definida y, por tanto, catalogados como conectivopatía indiferenciada, evolucionaban en su mayoría a EMTC definida.<sup>5,8,9</sup>

Al respecto de la paciente aquí reportada, se evidencia la dificultad del diagnóstico de la causa de FOD especialmente en sus etapas iniciales, sin embargo al paso del tiempo se evidencian signos y hallazgos de laboratorio que orientan el diagnóstico como lo son ciertos rasgos de lupus (artralgias, alopecia, ANA positivos, AntiDNA positivos), esclerodermia (edema de manos, disfagia, lesiones cutáneas), y polimiositis (miopatía inflamatoria evidenciada por hallazgos de clínicos, de laboratorio, histopatológicos y por estudios de gabinete como lo es la electromiografía); además se confirmó el diagnóstico con la presencia de anticuerpos anti-RNP en títulos bastantes altos; es decir la paciente cumple todos los hallazgos clínicos descritos por Kasukawa, Sharp y Alarcón Segovia. (tabla 1)

### Criterios de Sharp (1972)

- El diagnóstico definitivo requiere 4 criterios mayores con anti-U1 RNP positivos y anti-Sm negativos.
- El diagnóstico probable requiere 3 criterios mayores y 2 menores más la positividad de anti-U1-RNP.
- El diagnóstico posible requiere 3 criterios mayores sin evidencia serológica de enfermedad.

Los criterios mayores son: miositis severa, compromiso pulmonar (lesiones vasculares en biopsia pulmonar), fenómeno de Raynaud o hipomotilidad esofágica, manos tumefactas o esclerodactilia y altos niveles de anti-U1RNP con anti-Sm negativos.

Los criterios menores son: alopecia, leucopenia menor de 4,000 (glóbulos blancos/mm<sup>3</sup>), anemia, pleuritis, pericarditis, artritis, neuralgia del trigémino, exantema malar, trombocitopenia menor de 100.000/mm<sup>3</sup>, miositis leve e historia de tumefacción en las manos.

### Clasificación de Alarcón-Segovia y Villareal

El criterio serológico es la positividad de los anti-RNP con títulos mayores de 1: 1600

Los criterios clínicos son (al menos 3):

edema de las manos, fenómeno de Raynaud,acroesclerosis, sinovitis y miositis.

### Criterios de Kasukawa

El diagnóstico requiere 3 de las siguientes condiciones:

positividad de uno de los dos síntomas principales, positividad de anticuerpos anti-RNP y positividad en uno o más hallazgos, en 2 de las tres categorías de la enfermedad.

Los siguientes son hallazgos de las categorías de la enfermedad:

- Lupus sistémico like: poliartritis, linfadenopatía, eritema facial, pericarditis o pleuritis, leucopenia o trombocitopenia.
- Esclerosis sistémica progresiva like: esclerodactilia, fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar restrictiva, hipomotilidad esofágica.
- Polimiositis like: debilidad muscular, incremento de los niveles séricos de creatinina y patrón miogénico en la electromiografía.

Síntomas comunes son: el fenómeno de Raynaud y la tumefacción de los dedos y manos.

Tabla No 1. Clasificación de Sharp, Alarcón y Kasukawa

## Conclusión

La enfermedad mixta del tejido conectivo es una enfermedad colágeno vascular que puede iniciar como un proceso febril de origen no determinado, y es una entidad clínica que puede tener síntomas muy parecidos a los de otras enfermedades reumáticas inflamatorias como: lupus, escleroderma y polimiositis.

## Fuentes consultadas

- Ergönül O, Willke A, Azap A, et al. Revised definition of 'fever of unknown origin': limitations and opportunities. *J Infect.* Jan 2005;50(1):1-5.
- Varghese G, Trowbridge P, Doherty T. Investigating and managing pyrexia of unknown origin in adults, *BMJ*, Oct 2010; 341: c5470.
- Efsthathiou SP, Pefanis AV, Tsiakou AG, et al. Fever of unknown origin: discrimination between infectious and non-infectious causes. *Eur J Intern Med* 2010;21:137-43.
- Hot A, Jaisson I, Girard C, et al. Yield of bone marrow examination in diagnosing the source of fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 2009;169:2018-23.
- Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, et al. Mixed connective tissue disease an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med.* Feb 1972;52 (2):148-59.
- Sharp GC, Hoffman RW. Clinical, immunologic, and immunogenetic evidence that mixed connective tissue disease is a distinct entity. *Arthritis Rheum* 1999;42:190-1.
- Zandman-Goddard G, Solomon M, Rosman Z, et al. Environment and lupus related diseases. *Lupus.* 2012; 21 (3):241-50. Yoshida S Pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases, *Allergol Int.* Nov 2011;60 (4): 405-9.
- Van den Hoogen FHJ, Spronk PE, Boerbooms AMT, et al. Long-term follow-up of 46 patients with anti-(U1)snRNP antibodies. *Br J Rheumatol* 1994;33:1117-20.
- Ruiz M, Labrador M, Selva A, Enfermedad mixta del tejido conjuntivo, conectivopatía indiferenciada y síndromes de superposición, *Med Clin (Barc)* 2004;123(18):712-7
- Hoffman RW, Rettenmaier LJ, Takeda Y, et al. Human autoantibodies against the 70-kd polypeptide of U1 small nuclear RNP are associated with HLA-DR4 among connective tissue disease patients. *Arthritis Rheum.* May 1990;33(5):666-73.
- Cappelli S, Bellando Randone S, Martinovic D, et al. "To Be or not To Be", Ten Years After: Evidence for Mixed Connective Tissue Disease as a Distinct Entity. *Semin Arthritis Rheum.* Sep 27 2012; 41(4):589-98.