

Fiebre de origen desconocido (F.O.D.) como primera manifestación de carcinoma de células renales

Acosta de Bilbao F.; Peña Quintana P.; Pérez Marín JC.; Suárez Cabrera M.; Martín Sánchez A.; Pisos Álamo E.; Muñoz de Unamuno JM.; Apolinario Hidalgo R.; Santana Montesdeoca J¹.; Martín Betancor D².; Afonso Martín J.L.³.; Sosa Hernández M.; Gómez Díaz J.

SERVICIOS DE MEDICINA INTERNA. HOSPITAL UNIVERSITARIO INSULAR DE GRAN CANARIA.

¹RADIOLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO INSULAR DE GRAN CANARIA.

²UROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO INSULAR DE GRAN CANARIA.

³ANATOMÍA PATOLÓGICA. HOSPITAL UNIVERSITARIO INSULAR DE GRAN CANARIA.

Resumen:

Presentamos el caso de un carcinoma renal bilateral y múltiple que se manifestó en forma de F.O.D., con escasa expresividad clínica y analítica, destacando tan sólo microhematuria y un valor de la LDH alterado. Los hallazgos anatomopatológicos llevaron al diagnóstico de carcinoma de células renales tipo células claras.

La F.O.D. continúa siendo un desafío para la profesión médica a pesar de los avances en medicina. Las neoplasias son la segunda causa en frecuencia de F.O.D.

Palabras clave: Carcinoma de células renales, fiebre de origen desconocido.

Introducción

La F.O.D. continúa siendo un reto para la medicina. Al mismo tiempo es además frustrante no sólo para los médicos, sino también para los pacientes, que se ven abocados a numerosas pruebas diagnósticas y que en ocasiones no aciertan a explicar la fiebre.

La causa más frecuente de F.O.D. son las infecciones, seguidas de las neoplasias, siendo el carcinoma de células renales la neoplasia sólida que con más frecuencia la provoca.

El carcinoma renal presenta manifestaciones paraneoplásicas en un 20 % de las ocasiones, siendo la fiebre una de éstas manifestaciones. En ocasiones se manifiesta de for-

ma bilateral, pero en pocas ocasiones es además múltiple.

Presentamos el caso de un paciente con F.O.D. como primera manifestación de un carcinoma de células renales bilateral y múltiple.

Caso clínico

Varón de 45 años de edad, de raza blanca que trabaja en el montaje de climatización. Consulta por fiebre persistente de 40 días de evolución. Entre los antecedentes familiares destacan que tanto la abuela materna como su madre habían padecido un carcinoma de endometrio, y un primo de la rama materna había sufrido una nefrectomía bilateral por poliquistosis renal. Exfumador de 30 cigarros/día, sin

otros hábitos tóxicos, ni antecedentes epidemiológicos. Hipertensión de 3 años de evolución, en tratamiento médico, dislipémico y hematuria autolimitada hace 2 años.

Perdida de 15 Kg en los últimos 4 meses y desde hace 40 días, fiebre de más de 38,5 °C de predominio vespertino, junto con escalofríos y sudación, sin otra sintomatología acompañante. Por este motivo acudió al centro de salud donde se realizó radiografía de tórax, serología y cultivos no logrando discriminar el origen de la fiebre. Recibió un ciclo de antibioterapia empírica con Amoxicilina-Ac. Clavulánico sin mejoría clínica. Por estas circunstancias se decide ingreso hospitalario. En la exploración física no destaca ningún dato patológico. En los análisis clínicos destacan: LDH: 313 UI/L, PCR: 6,79 mcg/dl, α_2 -microglobulina 2,71 mg/l, TSH normal y microhematuria en la bioquímica de orina. Hb: 12,8 gr/dL, Leucocitos: 13270/mm³, Neutrófilos totales: 11230/mm³, VSG: 32.0 mm/1^ah, coagulación y el proteinograma normales. Radiografía de tórax y electrocardiograma normales. Serología frente a Chlamydia pneumoniae, Micoplasma pneumoniae, Salmonella sp., Brucella sp., VEB, CMV, VHA, VHB, VHC, HIV, Chlamydia psittaci, Coxiella burnetii, Legionella pneumophilla, an-

Correspondencia:

Fernando Acosta de Bilbao
Av. Juan XXIII n°9 portal 2 piso 14-1
35004 – Las Palmas de Gran Canaria.

tígeno en orina de *Streptococcus pneumoniae* y *legionella* son negativas. Hemocultivos y urocultivos negativos. Ecocardiografía transtorácica normal. Ecografía abdominal con múltiples masas renales bilaterales, hipodensas y heterogéneas junto con lesiones quísticas. Ante estos hallazgos, se realizó un TAC toraco-abdominal (ver fig. 1) donde se objetivaron masas renales bilaterales hipodensas, heterogéneas con realce irregular, múltiples, algunas de 5 cm de diámetro, junto con lesiones quísticas, quedando tan sólo libre el polo inferior del riñón izquierdo. Se realizó una biopsia renal compatible con carcinoma de células renales bilateral.

Se decidió realizar una nefrectomía radical derecha, objetivándose la existencia de múltiples masas tumorales, la mayor de 9 cm, junto con nódulos y lesiones quísticas que confirman el diagnóstico de carcinoma de células renales tipo células claras grado IV de Fuhrman, con áreas de aspecto sarcomatoides junto a infiltración hepática, obteniéndose los mismos resultados en la anatomía patológica.

En un control posterior en TAC tóraco-abdominal se detectó una lesión compatible con metástasis pulmonar en la llingula. Se realizó estudio genético.

El paciente falleció 4 meses después del diagnóstico.

Discusión

Clásicamente la F.O.D. se define como fiebre $\geq 38,3$ °C comprobada en varias ocasiones, de tres o más semanas de duración y en ausencia de diagnóstico pese a una semana de estudio hospitalario o de estudio intensivo en consultas externas (Petersdorf y Beeson). La evolución de la medicina moderna obliga a especificar otras definiciones de FOD recogidas en la tabla 1 (Durack y Street 17).

La definición implica un proceso diagnóstico previo que nos obliga a descartar la fiebre de duración intermedia que se define como fiebre no focalizada de aparición en la comunidad, de 1-4 semanas de duración, que tras evaluación clínica y complementaria elemental permanece sin orientación diagnóstica.

En muchas ocasiones la evaluación inicial nos conduce a un diagnóstico, por lo que, no nos permi-

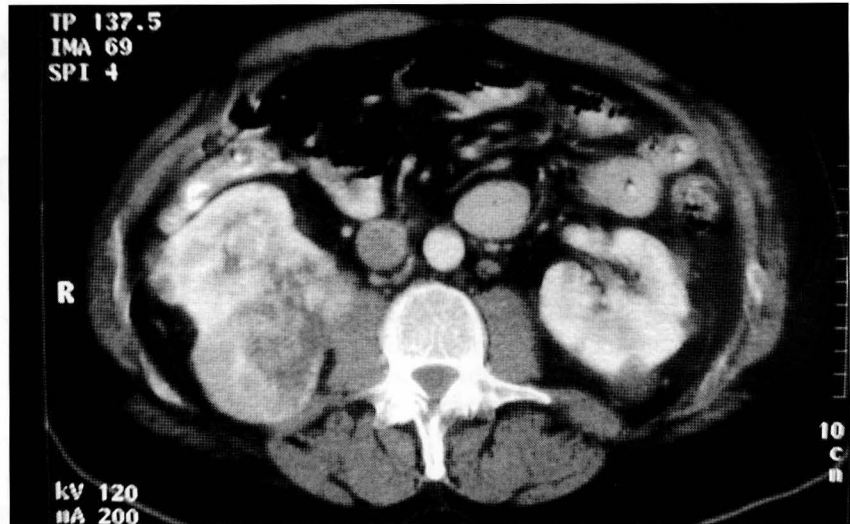


Figura 1

Petersdorf y Beeson¹

Temperatura $\geq 38,3$ °C comprobada en diversas ocasiones

Duración ≥ 3 semanas

Ausencia de diagnóstico pese a una semana de estudio hospitalario o una semana de estudio intensivo e inteligente en la consulta externa

Durack y Street

FOD clásica

- Temperatura $\geq 38,3$ °C comprobada en diversas ocasiones

- Duración ≥ 3 semanas

- Ausencia de diagnóstico a pesar de un estudio adecuado en al menos 3 visitas a la consulta externa o 3 días de hospitalización

FOD en el VIH

- Infección confirmada por el VIH

- Temperatura $\geq 38,3$ °C comprobada en diversas ocasiones

- Duración ≥ 3 semanas en el paciente hospitalizado y ≥ 4 semanas en el paciente externo

- Ausencia de diagnóstico tras 3 días de estudio adecuado, incluyendo en ellos dos días de incubación de cultivos microbiológicos

FOD relacionada con neutropenia

- < 500 neutrófilos/mm³ en sangre periférica o riesgo de que bajen de ésta cifra en un plazo de 1-2 días

- Temperatura $\geq 38,3$ °C comprobada en diversas ocasiones

- Ausencia de un diagnóstico tras 3 días de estudio adecuado, incluyendo en ellos 2 días de incubación de cultivos microbiológicos

FOD nosocomial

- Temperatura $\geq 38,3$ °C comprobada en diversas ocasiones en un paciente hospitalizado y sometido a cuidados agudos

- Ausencia en el momento del ingreso de infección o incubación de ella

- Ausencia de un diagnóstico tras 3 días de estudio adecuado, incluyendo en ellos 2 días de incubación de cultivos microbiológicos.

Tabla 1

tirá integrarlo en el diagnóstico de F.O.D¹.

La causa más frecuente de F.O.D. son las enfermedades infecciosas, seguidas de las neoplásicas, y en tercer lugar las colagenopatías. Estudios recientes sugieren un cambio en la distribución porcentual, a favor de las neoplasias y las colagenopatías⁹. (ver fig. 2). El car-

cinoma renal sería la causa más frecuente dentro de las neoplasias sólidas¹.

Existen muchos algoritmos y aproximaciones diagnósticas en la literatura basadas en la experiencia, pero no basadas en la evidencia, por lo que no existe consenso a la hora de dilucidar las pruebas que se deben llevar a cabo.

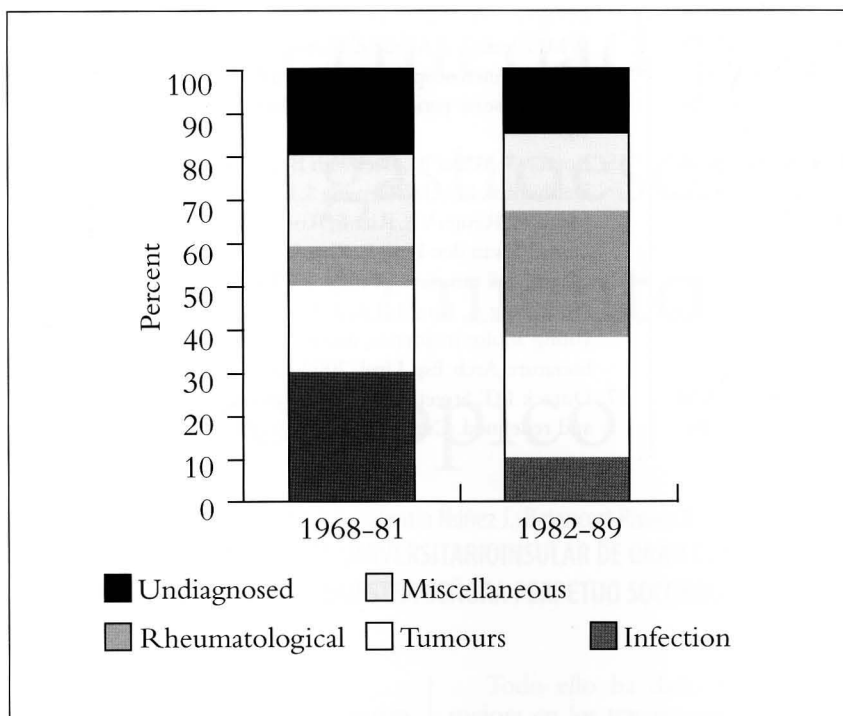


Figura 2

Para el diagnóstico, recogeríamos una historia clínica y exploración física minuciosas, hemograma, bioquímica de sangre y orina, sedimento urinario, VSG, proteína C reactiva, hemocultivos y urinocultivos, serología (Salmonella, Brucella, Coxiella burnetti, CMV, VEB y lues) sangre oculta en heces, mantoux, radiografía de tórax y eco abdominal⁴. En una segunda etapa, en caso de no haber llegado al diagnóstico, si fuese necesario se repetirían las pruebas anteriormente mencionadas a lo que añadiríamos un estudio inmunológico (ANA, FR, anti-DNA, anti-ENA y ANCA), TAC tóraco-abdominal y ecocardiografía, recogiendo los

criterios de Duke de endocarditis infecciosa, siendo la resonancia magnética de poca utilidad. Más adelante utilizaríamos técnicas invasivas como la biopsia hepática, de la arteria temporal o adenopatías. Si a pesar de todo no se llegara al diagnóstico se podría utilizar técnicas más específicas según la sintomatología.

La utilización de forma rutinaria, tanto de la laparotomía exploradora como la biopsia de médula ósea no parecen estar indicadas⁷.

Se alcanza el diagnóstico en un 80 % de los casos en las primeras tres semanas. Tienen mejor pronóstico aquellos pacientes en los que no se llega a un diagnóstico final,

que tendrían una mortalidad del 3% a los 5 años. Un 20% de los pacientes quedan sin diagnóstico.

El 80% de los tumores renales son carcinomas de células renales, y un tercio de los pacientes tiene metástasis en el momento del diagnóstico.

La clínica más frecuente de presentación es la hematuria, pérdida de peso, dolor y palpación de masa abdominal, presentando fiebre en un 20% de las ocasiones². La presentación en forma de carcinoma renal bilateral es rara (1,6-6% según las series). Aparece con mayor frecuencia en los carcinomas renales relacionados con enfermedades hereditarias y además lo hacen en forma de carcinoma múltiple y bilateral. Aquellos que se relacionan con las enfermedades hereditarias se manifiestan de forma más precoz que los carcinomas esporádicos. El Síndrome de Von Hippel Lindau, la Esclerosis Tuberosa y el síndrome de Birt Hogg Dubé son algunos ejemplos que desarrollan este tipo de carcinomas.

Dentro de los tumores de células renales, el más frecuente es el de células claras (85%), dentro de los cuales, aquellos que presenten degeneración sarcomatosa, poseen peor pronóstico. Generalmente se presenta en pacientes mayores de 50 años, siendo menos frecuente en aquellos de menos de 40 años. Si bien el estadio en el momento del diagnóstico difiere en ambos grupos, la supervivencia no muestra diferencias según la edad.

Estamos ante un carcinoma de células renales bilateral y múltiple, que se manifestó como fiebre de origen desconocido. Las características del tumor, hacen de éste un caso poco frecuente y escasamente descrito en la literatura.

BIBLIOGRAFÍA

- Amin K, Kauffman C.A. Fever of unknown origin: a strategic approach to this diagnostic dilemma. *Post Med Sep* 2003; vol 114 n°3
- Gold PJ, Fever A, Thompson JA. "Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma". *Semin Urol Oncol*. 1996 Nov;14(4):216-22
- Petersdorf RO, Beeson PB. "Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1961;40: 1-30
- Rivero A, Zambrana JL, Pachón J. Fiebre de duración intermedia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21(3):147-52
- Barbado FJ, Vazquez JJ, Pena JM, Arnalich F, Ortiz-Vazquez J. Pyrexia of unknown origin: changing spectrum of diseases in two consecutive series. *Postgrad Med J* 1992;68:884-7
- Knockaert D.C., Vanderschueren S., Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. *Journal of Internal Medicine* 2003; 253: 263-275
- Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Intern Med*. 2003 Mar 10;163(5):545-51.
- Volk E, Miller ML, Kirskey BA, Washington JA. The diagnostic usefulness of bone marrow cultures in patients with fever of unknown origin. *Am J Clin Pathol*. 1998;110:150-153.
- Davis, Geraint R, Finch, Roger G. Fever of unknown ori-

- gin. *General Internal Medicine for the Physician*. May/June 2001;Vol 1(3); 177-9
10. Knockaert DC, Dujardin KS, Bobbaers HJ. Long-term follow-up of patients with undiagnosed fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 1996;156:618-20
 11. Leibovich BC, Pantuck AJ, Bui MH, Ryu-Han K, Zisman A, Figlin R, Belldegrun A. Current staging of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am*. 2003 Aug;30(3):481-97, viii.
 12. Perez Garcia FJ, Regadera Sejas FJ, Rodriguez Martinez JJ, Martinez Gomez FJ, Casasola Chamorro J, Sanchez Trilla A. Synchronous bilateral renal adenocarcinoma. Our experience with conservative kidney surgery. *Arch Esp Urol*. 1999 Jun;52(5):471-7
 13. Choyke PL, Glenn GM, Walther MM, Zbar B, Linehan WM. Hereditary renal cancers. *Radiology*. 2003 Jan;226(1):33-46.
 14. Lubensky IA, Gnarr JR, Bertheau P, Walther MM, Linehan WM, Zhuang Z. Allelic deletions of the VHL gene detected in multiple microscopic clear cell renal lesions in von Hippel-Lindau disease patients. *Am J Pathol*. 1996 Dec;149(6):2089-94.
 15. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, Bugert P, Cooper CS, Delahunt B, Eble JN, Fleming S, Ljungberg B, Medeiros LJ, Moch H, Reuter VE, Ritz E, Roos G, Schmidt D, Srigley JR, Storkel S, van den Berg E, Zbar B. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol*. 1997 Oct;183(2):131-3.
 16. Rodriguez A, Patard JJ, Lobel B. Renal cell carcinoma in young adults: incidence, disease outcome and review of the literature. *Arch Esp Urol*. 2002 Oct;55(8):969-75.
 17. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis*. 1991;11:35-51.