

FIEBRE PERIODICA

DR. CARLOS ARGUEDAS CH. *

DR. ENRIQUE FALCÓN L. *

DR. RODRIGO CAMPOS R. **

Con este nombre se llama a una entidad que ha recibido a través del tiempo, un sinnúmero de nominaciones; según el autor y los sitios de procedencia se conoce como: Fiebre del Mediterráneo, poliserositis familiar paroxística, fiebre por etiocolanola, fiebre periódica, etc., que más que todo han venido a sembrar una serie de dudas sobre su etiopatogenia, todavía no muy clara.

En los primeros trabajos se planteó como un distintivo especial, que sólo atacaba a aquellos pueblos de la "cuenca" del Mediterráneo, lo que en cierto aspecto no deja de ser cierto.

Hemos preferido llamarle así a nuestros tres casos, los primeros descritos en Costa Rica, fiebre periódica, porque en realidad lo que conceptúa este nombre no es periodicidad, sino fiebre por "períodos variables", que es en la clínica el concepto más importante sobre la enfermedad.

Los trabajos de Reiman y col. (7), Siegal y col. (9); Sohar y col. (10), Schwabe y col. (11), Özer y col. (6), nos han dado una magnífica demostración de su evolución clínica, hallazgos de laboratorio e histología, así como un análisis crítico del tratamiento; los mismos trabajos, unidos a los de Bondy y col. (1), George y col. (2), Hellman y col. (3), Herman y col. (4), nos han permitido conocer más de cerca su etiopatogenia.

* Asistentes del Servicio de Medicina Interna, Hospital México, Caja Costarricense de Seguro Social. Instructores Cátedra de Medicina, Universidad de Costa Rica.

** Asistente del Servicio de Cirugía General, Hospital México, Caja Costarricense de Seguro Social. Instructor Cátedra de Cirugía, Universidad de Costa Rica.

Material y métodos

De 1969 a 1974 se pudieron, no sin dificultad, tomar 3 pacientes que reúnen en la clínica y laboratorio datos compatibles con fiebre periódica. Posterior al primer diagnóstico se efectuaron los otros dos y fueron sometidos a los mismos estudios: vigilancia intra y extrahospitalaria, valorando los períodos febriles, crisis abdominales y articulares, hemoglobina, hematocrito, velocidad de eritrosedimentación, leucograma, urea nitrógeno, creatinina, colesterol total, orina, proteinemia, electroforesis proteica, determinación de inmunoglobulinas, fibrinógeno, células L.E., anticuerpos antinúcleo, rojo congo, determinación de etiocolanola. Además se practicaron estudios varios radiológicos (tórax, serie gastroduodenal, pielograma), electroencefalograma, electrocardiograma. Asimismo, en un caso se pudo hacer estudios histológicos, que son en todo compatibles con el diagnóstico.

Resultados

Se presentaron las tres historias clínicas y resúmenes más importantes en las tablas I y II.

A.M.C., femenina, 33 años. San José, auxiliar de enfermería. No tiene antecedentes propios o hereditarios de importancia. Regla cada 30 días, con duración de 8 a 10 días; un embarazo, un parto. Su padecimiento se inició hace 5 años, a la edad de 28 años, por lo cual ha estado internada en diez ocasiones en diferentes servicios del Hospital México; ha tenido ingresos en otros hospitales. En abril de 1970 inicia dolor abdominal, de tipo cólico y crisis febriles con duración de 24 a 48 horas, a intervalos variables. Se consigna en esta ocasión que está embarazada. Hb. 13. Leuco-

TABLA I

Caso	Sexo	Edad	Origen	Ocupación	Años de evolucion.	Duración crisis febriles	Intervalos	Peritonitis	Pleuritis	Artritis	Alteraciones psíquicas
1	F.	33	C.**	Enfermera	5	Irreg. + 48 horas	12 meses	Sí	No	No	Sí
2	F.	26	C.	Médico	2	48 horas	Irreg.	Sí	No	Sí	No
3	M.	45	C.	Chofer	9	24 horas	Irreg.	No	No	Sí*	Sí

** Costarricense.

* No artritis relacionada a fiebre periódica.

TABLA II

Caso	Leucograma	V. de S.	Fibrinógeno	IgA	IgG	IgM	Rojo Congo	N. U.	Cretenina
1	18.800	35	578 mg.	248	2000	155	84%	12.6	0.68
2	11.000	60	777	270	1350	220	65%	15	0.68
3	12.600	30	490	400	1600	135	57%	14	0.92
			170-410	120-420	800-1650	80-180	60%-60'		

CIFRAS NORMALES

citos: 6.500, eosinófilos 3, segmentados 62, linfocitos 23, monocitos 3. La orina normal y prueba de látex por gonadotropina coriónica positiva. Ingresó de nuevo en setiembre de 1970 por presentar dolor abdominal, diarrea y fiebre, que duró 48 horas. En enero de 1971 da a luz producto normal, su segundo, tuvo fiebre por 24 horas. En agosto de 1971 se consigna que tiene embarazo de 16 semanas; el látex por gonadotropina coriónica es positivo. Se calcula que su última menstruación fue aproximadamente el 24 de abril de 1971. En octubre ingresa por fiebre, con duración de 4 a 5 días, con intervalos afebriles de 1 a 2 días, dolor abdominal severo y secreción vaginal sanguinolenta. Se practicó legrado instrumental y la biopsia fue de endometrio secretor. El día 18 de octubre 1971 por sospecha de corioepitelioma se practica histerectomía total, con salpingo-ooforectomía bilateral. La histología dio útero con displasia leve del cuello, trompas uterinas normales y ovarios con folículos quísticos. Continuó con crisis febriles y dolores abdominales. Hb. 11, Hto. 35. Leucocitos 6.400, bandas 1, eosinófilos 1, segmentos 53, linfocitos 25. Orina normal. Fibrinógeno 250 mg. Células L.E. negativas. Contenido gástrico por B.A.R. nega-

tivos. Pielograma endovenoso normal. Hepatograma demuestra hepatomegalia. En febrero de 1972 fiebre con duración de 72 horas, alternando con períodos afebriles irregulares, dolores abdominales y gran mareo. El examen neurológico fue normal e igual el electroencefalograma. Anticuerpos antinúcleo negativos. Células L.E. negativas. Proteínas totales 6.69, albuminas 3.77, globulinas: alfa 1 = 0.16; alfa 2 = 0.44; beta = gamma = 1.83. Inmunoglobulinas IgA = 248; IgG = 2.000 e IgM = 155. Rx. cráneo, tórax, serie gastroduodenal, y colon; normales.

En octubre de 1972 fiebre con iguales caracteres, dolor abdominal difuso, vómitos e intolerancia alimentaria. En marzo 1973 fiebre más espaciada 10 a 15 días, con períodos afebriles de 10 a 15 días. Se planea laparotomía exploradora con biopsias ganglionares, viscerales, apendicectomía, médula ósea. Fueron normales: hígado, epiplón mayor, músculo estriado, apéndice cecal, vasos sanguíneos, filetes nerviosos, tejido adiposo, bazo, intestino delgado y cresta ilíaca.

Estudio hormonal practicado por: Biochemistry Associates International - Miami, U.S.A.:

17 ketosteroides fragmentados (7 fracciones por cromatografía de gas líquido):

		Normal - femenino: (mgm. /24 hr.)
<i>11 desoxi-17 ketosteroides:</i>		
Androsterona	2.77	0.60 - 5.0
Etiocolanolona	1.85	0.60 - 4.0
Dehidroepiandrosterona	0.08	0.10 - 2.0
<i>17 oxi-17 ketosteroides:</i>		
11-ketoandrosterona	1.02	0.0 - 1.6
11-ketoetiocolanolona	0.15	0.3 - 1.1
11-hidroxiandrosterona	0.65	0.3 - 2.0
11-hidroxiandrosterona	<u>0.46</u>	0.2 - 1.8
11-hidroxietiocolanolona	2.28	

Total de 17 ketosteroides (cromatografía) = 6.9 g. (N=4.0 a 13 mg.)

Fibrinógeno: 2.16 mg.

En agosto de 1973 fiebre, dolor abdominal y crisis pseudo-oclusivas, retención de rojo congo en sangre: a los 60 minutos = 84%. Velocidad de sedimen-

tación 35 mm. N.U. 12.6. Creatinina 0.68. Benc e Jones negativo: Hepatograma: hepatomegalia y áreas de adaptación. Biopsia de hígado: inflamación aguda y crónica, esteatosis leve.

En diciembre de 1973 fiebre con períodos de 2 a 10 días, dolor abdominal, crisis de pseudo-oclusión intestinal. Leucocitos 18.800, eosinófilos 6, bandas 3, segmentados 82, linfocitos 6, monocitos 3. Plaquetas 250.000. Orina normal. Proteínas totales 6.72, albúminas 3.07, globulinas, alfa 1 = 0,33; alfa 2 = 0.49; beta = 1.01; gamma = 1.82. El día 3 de mayo 1974 se practica biopsis renal la cual es normal. En julio de 1974 fiebre por 12 días, náuseas y vómitos. Fibrinógeno de 578 mg. Cortisol urinario 42 ug/24 horas. Ganglio inguinal: hiperplasia reticular. Desde enero de 1974 recibe tratamiento con colchicina 1 mg.; siempre hace fiebre y dolor abdominal, pero las crisis más llevaderas; además recibe estrógenos, por su carencia.

J.S.G., Femenina, costarricense, 26 años, San José, Médico. Padre con diabetes mellitus; abuela materna con diabetes mellitus (+); tío paterno con diabetes mellitus, abuelo materno falleció de hepatoma. Tíos tera. Inicia cuadro clínico en agosto de 1972 con calosfríos y fiebre que llega a 38° maternos muertos de melanoma y cáncer gástrico. Fractura de húmero derecho. Menarca 11 años, 22-28 días por 6 días. Sol y 39°C., con duración de 24-28 horas y períodos afebriles irregulares; durante las crisis febriles, dolor abdominal severo generalizado. La exploración de noviembre de 1972, fuera de crisis, normal. Fondo de ojo normal. Peso 55.400 T.A. 120/80. Pulso 85/ minuto. En diciembre de 1972 dolor

abdominal severo más localizado en F.I.D. Se opera con el diagnóstico de apendicitis aguda. Se encuentra apéndice de caracteres normales y exudado fibroso. Apendicectomía profiláctica. Posterior a ello continúa con crisis dolorosas abdominales, acompañadas de diarrea líquida y fiebre, con iguales caracteres. En diciembre de 1973 inicia tratamiento con colchicina 0.5 a 1 ml., cede la diarrea, fiebre y crisis abdominales.

Noviembre 1972: Hb. 13.9- Ht. 42. V. de S. 60. Leucograma 8.000, 4 bandas, segmentados 47, linfocitos 35, monocitos 4. Glicemia 88. Proteínas totales 7.6, albúminas 4.6, globulinas 3.0 Colesterol total 192. Orina normal. L.E. negativas. Proteínas totales 7.7, albúminas 4.3, globulinas, alfa 1 = 0.29; alfa 2 = 0.57; beta = 0.98 gamma = 1.23. IgA = 200, IgG = 1550; IgM = 140. Anticuerpos antinúcleo negativos.

Diciembre 1972: Hb. 13 - Ht. 40. Tiempo de protrombina 96. Leucocitos 11.000, eosinófilos 1, bandas 4, segmentados 81, linfocitos 8, monocitos 6. Orina: trazas. Fibrinógeno 777 mg.

Agosto 1974: Hb. 13.1 - Ht. 41. Plaquetas 410.000. Fibrinógeno: 366 mg. Fosfatasa aldina 2.8. Ant. antinúcleo: negativo. Proteínas totales 6.95, albúminas 4.34, globulinas, alfa 1 = 0.27; alfa 2 = 0.57; beta = 0.93; gamma = 0.84. IgA = 270; IgG = 1350; IgM = 220. N.U. 15. Creatinina 0.68.

17 *ketosteroides fraccionados* (7 fracciones por cromatografía gas líquido) (Normal - mgm. /24 horas).

<i>11 desoxi-17 ketosteroides</i>		<i>Femenino</i>
Androsterona	2.09	0.60 - 5.0
Etiocolanolona	1.71	0.60 - 4.0
Dehidroepiandrosterona	0.35	0.10 - 2.0
Total	<u>4.15</u>	
<i>11-Oxi-17 ketosteroides:</i>		
11-ketoandrosterona	0.02	0.0 - 1.6
11-ketoetiocolanolona	0.13	0.3 - 1.1
11-hidroxiandrosterona	0.36	0.2 - 2.0
11-hidroxietiocolanolona	0.62	0.2 - 1.8
	<u>1.13</u>	

Total 17 *ketosteroides* (cromatografía) = 5.28 (N=4.0-13).

Tórax normal. T.C.T. acelerado. Colon normal. PIV normal.

H.V.V., masculino, 45 años, chofer, San José. Tabaquista de 20 cigarrillos desde los 17 años. Hace 9 años dolor articular, mialgias, cefalea, fiebre que llega a 40°, pérdida de la conciencia por 10 minutos y luego confusión mental, todo el cuadro dura alrededor de 24 horas; el cuadro se presenta la exploración, sólo los producidos por ta cada año. No tiene datos de importancia su artritis. Temperatura 39.2°C. P.A. 100/80. Hb. 15. Ht. 42. VES. 30. Leucocitos 12.600, 11 bandas, 85 segmentados y 5 linfocitos. Proteínas totales 5.6, albúminas 3.9, globulinas 3.2 Orina normal. Cortisol en

orina 24 hora snormal. Proteínas totales 8.55, albúminas 4.50, alfa 1 = 0.45; alfa 2 = 1.14; beta = 1.14; gamma = 1.32. IgA = 400, IgG = 1600; IgM = 135. Rx. de tórax = cardiomegalia 1. Columna cervical y lumbar calcificación de ligamento prevertebral anterior, hallazgos compatibles con espondilo-artritis anquilosante. Gama de cerebro (Tc. 99) normal. Rojo congo 57% de retención a los 60 minutos. Electroencefalograma normal Pielograma intravenoso normal. Electrocardiograma = trastornos de la repolarización.

	Mgm/24 horas	Masculino
Pregnandioli	0.25	0.13 - 1.70
Pregnanetrioli	0.56	0.10 - 4.00
Androsterona	1.69	0.60 - 7.90
Etiocolanolona	1.76	1.30 - 11.40
11-ketoandrosterona	0.13	0 - 1.7
11-ketoetiocolanolona	0.30	0.4 - 1.4
11-hidroxiandrosterona	0.56	0.2 - 3.7
11-hidroxietiocolanolona	0.66	0.0 - 0.9
Total	1.64	
17 ketosteroides (totales):	13.9 ml.	
17 ketogénicos totales	: 12.0 ml.	

En tratamiento desde entonces con colchicina 1 ml. diario; ha vuelto a presentar las crisis febriles.

Comentario

Todos nuestros pacientes son costarricenses y por lo que se pudo demostrar, no hubo otro familiar al momento actual con cuadro parecido. Si bien es cierto, como sostienen Sohar y col. (10) que esta entidad sólo ataca los pueblos mediterráneos, merece un poco de importancia la población de la Península Ibérica, de donde desciende gran parte de nuestra población; hay que recordar que el primer pueblo mediterráneo que llegó a ella, fueron los cartagineses, descendientes de finicios; luego llegaron los árabes y con ellos los hebreos; hubo en España gran mezcla de razas y a partir de 1492 la historia es mejor conocida y no debe extrañar. Sohar y col. (10) sostienen

que su etiología es genética y que debe ser considerada como un "error del metabolismo", pero la pregunta sería: ¿cuál es ese error bioquímico? Hay demostración que el metabolismo de las proteínas sufre, como lo demuestra la hipoalbuminemia, el fibrinógeno aumentado, el aumento del alfa 2, beta 2 y alfa 2 M, haptoglobinas y lipoproteínas. Sohar (10) avanza más y cree que se trata de una amiloidosis, determinada genéticamente como hoy día casi es aceptado. Crean que se presenta así: un Fenotipo I, caracterizado por ataques cortos de fiebre, peritonitis, pleuritis, artritis. La mortalidad es alta y debida a amiloidosis perirreticular y un Fenotipo II, variante rara en que la amiloidosis es la primera y única variante. ¿Cuál es el papel de los esteroides

pirógenos, tipo etiocolanona en este cuadro? Lanzado por Bondy y col. (1) 1958, no ha sido aceptado por otros, entre ellos Sohar y col. (10), Siegal y col. (9), George y col. (2), Özer y col. (5), porque las determinaciones de este metabolito han sido inconstante y porque en la experiencia de Sohar y col. (10) de 470 casos no hubo alteración alguna de ellos. Schwabe y col. en 100 casos tampoco los encontró. Es un hecho y esto ha sido demostrado por Bondy (1) y Hellman (3), que la etiocolanona produce inflamación local y fiebre, tendría que aceptarse que por falla en la conjugación hepática (glucuronidasa-sulfatasa) y aumento de la fracción inconjugada, se produciría el síndrome; pero es de difícil aceptación esto, pues tendríamos que aceptar su fallo sólo en determinadas oportunidades. De la revisión de la literatura se desprende que el concepto de Bondy (1) no es aceptado y que parece más lógico la alteración "bioquímica" de Sohar, (10).

De la presentación clínica, merece destacarse lo siguiente:

- a) Edad y sexo: puede atacar entre los primeros meses de la vida y los 45 años; no existe en realidad un predominio de sexo.

Se analiza los síntomas y signos más sobresalientes del cuadro clínico.

- a) Fiebre: como ha sido descrito, es el pilar fundamental del cuadro; quizá lo que es necesario aclarar es que el concepto de periodicidad, que nada más debe "entenderse" en el sentido de períodos febriles, que pueden ser de 24 a 48 horas o más. La recurrencia puede ser Sohar y col. (10); Schwabe (11) y entre una semana a 14 años: Özer y col. (5); col.; señalan que las recurrencias son completamente irregulares y que las remisiones a meses o años no eran excepcionales.
- b) Peritonitis: casi siempre presente, para algunos en el 95%, pueden ser localizados o generalizados; el dolor es tan severo que puede hacer confundir con cualquier cuadro aparatoso abdominal. En ocasiones se presentan crisis oclusivas, o pseudo-occlusivas intestinales.
- c) Pleuritis: con una presentación en la serie de Sohar (10) de 40%, puede ir del dolor al derrame pleural.

- d) Artritis: con 15% de presentación en la serie de Sohar (10); 37% en la serie de Schwabe (11), puede ir del dolor al derrame articular.

Otros signos encontrados con frecuencia son: en el fondo de ojo, la presencia de exudados; ictericia y disfunción hepática. Se han informado alteraciones del electroencefalograma en las crisis, así como trastornos de la personalidad.

De los signos de laboratorio, durante las crisis que más ayudan a pensar en dicho cuadro son: la eritrosedimentación acelerada, la hiperfibrinogenemia, y la leucocitosis; el resto de los datos son inconstantes y de poco valor.

En cuanto a la evolución, el aspecto más importante de definir es la evolución hacia la amiloidosis; de 20 casos de Özer y col. (5), en 12 hubo amiloidosis; Reiman (7) en 55 casos, sólo uno tuvo amiloidosis; Siegal (9) en 50 casos sólo uno tuvo amiloidosis; en cambio, en 470 casos de Sohar y col. (10) 125 la tuvieron, o sea el 26.5% de los pacientes; se expresó siempre como un síndrome nefrótico, la duración del mismo osciló entre 6 meses a 5 años; cuando la nefrosis aparece la sobrevida es de tres años, ellos no creen que existe relación entre número de ataques y amiloidosis. La experiencia de Schwabe (11) y col. contrasta con la de Sohar (10), ya que ellos no tuvieron amiloidosis en su serie.

La muerte suele ocurrir por insuficiencia renal crónica, cuyo promedio de duración es de 6 meses a 5 años, siendo la media de uno a un y medio años. Sólo disponemos de material histológico en un caso, así que haremos discusión en base a lo informado por Sohar y col. (10); en peritoneo y pleura hay exudados constituidos por polimorfonucleares y proliferación de histiocitos en la sinovial, en los ataques agudos y signos de sinovitis aguda como son dilatación venosa, edema y exudación de polimorfonucleares; en las etapas crónicas, inflamación crónica y agregación perivascular de linfocitos, granulación o fibrosis; puede existir osteolisis subcondral. En peritoneo, pueden formarse adherencias que son responsables de los cuadros pseudo-occlusivos u oclusivos en algunos enfermos.

Los ganglios linfáticos muestran una invariable hiperplasia reticular. El depósito del material amiloide es muy característico;

lo hace en la íntima de la arteria, raramente en la media, se deposita también en las regiones subendoteliales de las vénulas; esta lesión vascular, bastante clásica, ha sido llamada "amiloidosis peri-reticular", los órganos envueltos son bazo, riñón, septos alveolares y sinusoides hepáticos.

En cuanto al tratamiento éste ha sido irregular; partiendo de dietas bajas en grasa y leche, se han empleado esteroides, clorquina, clorpromacía, etc., sin que se observe mejoría. Otros han empleado estrógenos basados en su efecto antipirético, sin resultados definidos. (4-5-7-9-10).

En base a una comunicación personal (6) les hemos dado colchicina a los tres pacientes; no han desaparecido las crisis febriles pero sí han aminorado las crisis peritoneales, como lo describe Reiman (8); sin embargo, el grupo de Schwabe (11), el tratamiento con colchicina fue desalentador. Es importante señalar, sin embargo, como lo afirma Reiman (8) que la colchicina no previene la aparición de la amiloidosis.

En resumen, presentamos por primera vez esta entidad en Costa Rica, que está probablemente ligada a nuestra historia y orígenes; su diagnóstico es posible, pero su tratamiento continúa siendo todavía un serio problema.

Agradecimiento

Al Dr. J. C. Peño, médico nefrólogo del Instituto Nacional de la Nutrición de México, por su aporte en el tratamiento de estos pacientes, con colchicina.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—BONDY, P.; COHN, G.; GREGORY, P.:
Etiocolanolone Fever.
Medicine, 44: 249, 1965.
- 2.—GEORGE, J.; WOLFF, S.; DILLER, E.;
BARTTER, F.:
Recurrent Fever of Unknown Etiology: Failure to Demonstrate association between fever and plasma Unconjugated Etiocolanolone.
J. Clin. Invest., 48: 558, 1969.
- 3.—HELLMAN, L.:
Steroid Pyrogens.
Clinical Endocrinology Astrod E. Cassidy C. Grune-Stratton. New York-London, 1968, Pág. 729.
- 4.—HERMAN, R.; OVERHOLT, E.; HAGLER, L.:
Familial Life-long persistent fever of unknown origin responding to Dexemethasone and Uronic Acids.
Amer. J. Med., 46: 142, 1969.
- 5.—ÖZER, KAPLAMAN, E.; ZILELI, S.:
Familial Mediterranean Fever in Turkey. A report of Twenty Cases. Amer. J. Med., 50: 336, 1971.
- 6.—PEÑA, J.C.:
Comunicación personal. Diciembre, 1973.
- 7.—REIMAN, I.:
Perplevities of a Periodic Entity
J.A.M.A., 190: 241, 1964.
- 8.—REIMAN, H.:
Colchicine of Periodic Peritonitis.
J.A.M.A., 231: 64, 1975.
- 9.—SIEGAL, S.:
Familial Paroxysmal Polyserositis
Analysis of fifty cases.
Amer. J. Med., 36: 893, 1964.
- 10.—SOHAR, E.; GAFNI, J.; PRASS, M.;
HELLER, H.:
Familial Mediterranean Fever.
Amer. J. Med., 237, 1967.
- 11.—SCHWABE, A.; PETERS, R.:
Familial Mediterranean Fever in Argentinians.
Analysis of 100 cases.
Medicine, 53: 453, 1974.