



Fundación JL Castaño  
**SEQC**

**SEQC<sup>ML</sup>**

Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

2017-2018

## CASOS CLÍNICOS DE EDUCACIÓN CONTINUADA

Ed. Cont. Lab. Clin 34: 18 - 21

---

### **FIEBRE PROLONGADA DE ORIGEN DESCONOCIDO EN PACIENTE CON TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR.**

**Ana Peña Cabia.**

*Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca.*

**Matilde Serrano Cazorla.**

*Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca.*

**Germán Seseña del Olmo.**

*Servicio de Microbiología. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca.*

### **EXPOSICIÓN DEL CASO**

**Anamnesis:**

Paciente de 41 años de edad en tratamiento inmunosupresor con micofenolato por una glomerulonefritis mesangial que acude a urgencias por presentar fiebre de nueve días de evolución.

**Antecedentes familiares:**

Madre con diabetes mellitus (DM) tipo 2 e hipertensión. Padre con DM. Hermano con DM tipo 1.

**Antecedentes personales:**

El paciente es fumador de 4 - 5 cigarrillos/día. No bebedor habitual. Lleva vida sedentaria.

Apendicectomía en la infancia, síndrome nefrítico a los 11 años, tras cuadro amigdalar que cedió sin tratamiento. Intervenido de meniscopatía izquierda hace un año y medio.

Enfermedad renal con síndrome nefrótico secundario a glomerulonefritis mesangial IgA diagnosticada hace ocho años, que fue tratada con prednisona y ciclofosfamida sin respuesta, por lo que comenzó tratamiento con micofenolato con estabilización de la función renal en 2,5 mg/dL y proteinuria por debajo de 1 g/día.

---

Sigue tratamiento con ibesartán, omeprazol, ezetimiba, linagliptina, paricalcitol, halopurinol y micofenolato.

### **Enfermedad actual:**

El paciente acude a urgencias por presentar fiebre de hasta 39 °C de predominio vespertino de nueve días de evolución, acompañada de entre cuatro y cinco deposiciones líquidas al día. No presenta dolor abdominal. Tampoco refiere clínica respiratoria. Convive con un perro. No ha realizado viajes a zonas tropicales recientemente.

### **Exploración:**

El paciente presenta buen estado general a pesar de la fiebre. Orientado y colaborador durante el examen físico. Presenta tensión arterial de 102/65, saturación de oxígeno 98 %, sequedad de mucosas y bien perfundido.

A la auscultación presenta latido rítmico sin soplos y murmullo vesicular conservado. El abdomen es blando y depresible sin dolor a la palpación, con ruidos hidroaéreos positivos. Se palpa polo inferior del bazo. No presenta edemas en miembros inferiores.

### **Pruebas complementarias:**

La radiografía de tórax no evidenció hallazgos significativos. Se solicitó sedimento urinario con parámetros dentro de la normalidad.

En la ecografía abdominal sólo se detectó un aumento discreto de la ecogenicidad hepática y de tamaño, sugestivo de esteatosis o hepatopatía incipiente, así como una esplenomegalia homogénea de 14,1 cm.

En el ecocardiograma no se evidenciaron imágenes de vegetaciones ni abscesos.

Se solicitó un TAC de tórax donde se visualizaron algunas adenopatías axilares bilaterales de pequeño tamaño inespecíficas radiológicamente. Además, se objetivaron múltiples adenopatías hiliares y mediastínicas, las de mayor tamaño subcarinales (de hasta 18 mm de eje corto) y paratraqueales superiores derechas (de hasta 12 mm de eje corto). Múltiples adenopatías mesentéricas y retroperitoneales, las mayores paraaórticas izquierdas de 13 mm de eje corto. Esplenomegalia (15,5 cm).

En la gammagrafía con leucocitos marcados con HMPAO y en la biopsia de médula ósea no se encontraron hallazgos significativos.

En la siguiente Tabla se muestran los resultados analíticos más relevantes:

PARÁMETRO	RESULTADO	VALORES DE REFERENCIA	UNIDADES
Eritrocitos	3,29	4,2 - 5,7	10 <sup>12</sup> /L
Hemoglobina	9,7	12 - 16,5	g/dL
Hematocrito	29,6	36 - 52,5	%
Plaquetas	153	150 - 450	10 <sup>9</sup> /L
Leucocitos	6,8	3,6 - 10,6	10 <sup>9</sup> /L
Neutrófilos	93,5	37 - 73	%
Linfocitos	3,5	1,2 - 4	%
Monocitos	2,7	0 - 13	%
Glucosa	118	74 - 106	mg/dL
Urea	214	17 - 48	mg/dL
Creatinina	7,68	0,67 - 1,17	mg/dL
LDH	950	240 - 480	U/L
PCR	74,0	0,0 - 5,0	mg/L

En cuanto a las pruebas de autoinmunidad:

- ANA (anticuerpos antinucleares): patrón moteado (1/160).
- DNA nativo: negativo
- ENA screening (anticuerpos extraíbles del núcleo): negativo
- ANCA (anticuerpos anticitoplasma neutrófilo): negativo
- ACA (anticuerpos anticardiolipina): negativo

Se determinaron anticuerpos frente al VHA, VHB, VHC, VIH, citomegalovirus, virus de Epstein Barr, Legionella, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, fiebre Q y *Leishmania*, todos ellos con resultado negativo.

Se extrajeron varias tandas de hemocultivos que resultaron ser estériles.

En el coprocultivo no se evidenció crecimiento de enteropatógenos.

El cultivo de orina fue negativo. Además se procesaron muestras para la determinación de antígeno de legionella y neumococo en orina con resultado negativo.

Tras la obtención de pruebas negativas para la mayor parte de los microorganismos impli-

cados en este tipo de situaciones clínicas, se solicitó serología frente *Toxoplasma gondii* con resultado positivo para IgG e IgM. Se instauró tratamiento con pirimetamina y clindamicina, con mejoría clínica.

## BIBLIOGRAFÍA

**Frenkel JK.** Toxoplasmosis. In: Pathology of Infectious Diseases, Connor DH, Chandler FW, Schwartz DA, et al (Eds), Appleton & Lange, Stamford, CT 1997. p.1261.

**Garcia LS, Bruckner DA.** Tissue protozoa. In: Diagnostic Medical Parasitology, Third Edition, ASM Press, Washington, DC 1997. p.111.

**Jenum PA, Stray-Pedersen B, Gundersen AG.** Improved diagnosis of primary *Toxoplasma gondii* infection in early pregnancy by determination of antitoxoplasma immunoglobulin G avidity. J Clin Microbiol 1997; 35:1972.

**Liesenfeld O, Press C, Montoya JG, et al.** False-positive results in immunoglobulin M (IgM) toxoplasma antibody tests and importance of confirmatory testing: the Platelia Toxo IgM test. J Clin Microbiol 1997; 35:174.

**Montoya JG.** Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis. J Infect Dis 2002; 185 Suppl 1:S73.

**Robert-Gangneux F, Dardé ML.** Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. Clin Microbiol Rev 2012; 25:264.

---

## EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO COMITÉ DE EDUCACIÓN

D. Balsells, B. Battikhi, R. Deulofeu, M. Gassó, N. Giménez, A. Merino, A. Moreno, A. Peña, N. Rico, M. Rodríguez (*Presidente*), MC. Villà.

ISBN 978-84-697-4016-3 – Enero 2018 (recibido para publicación Junio 2017).

## RESOLUCIÓN DEL CASO

*Toxoplasma gondii* es un parásito intracelular obligado de distribución mundial. La infección por este protozoo se adquiere mediante la ingestión de carne con quistes cruda o poco cocinada, a través de la ingesta de agua o alimentos contaminados con ooquistes, por medio de transmisión vertical a través de la infección transplacentaria de la madre al feto y a través de la recepción de un órgano infectado con el microorganismo.

La infección en pacientes inmunocompetentes suele ser asintomática. Los pacientes que desarrollan clínica suelen tener síntomas constitucionales, fiebre, escalofríos, cefalea, mialgias o faringitis. Puede haber hepatoesplenomegalia y en ocasiones un rash maculopapular no pruriginoso.

El hallazgo más común es la aparición de adenopatías cervicales bilaterales. En un 20 – 30 % estas adenopatías son generalizadas. El tamaño de los ganglios afectados no suele exceder de los tres cm. A diferencia de la fiebre, que suele desaparecer en pocos días, la linfadenopatía puede persistir durante semanas.

Otras presentaciones menos frecuentes son la pneumonitis, distrés respiratorio agudo, miocarditis, pericarditis, polimiositis, hepatitis, uveítis y encefalitis.

En pacientes inmunosuprimidos, fundamentalmente pacientes VIH con menos de 100 CD4 pueden darse cuadros de encefalitis toxoplásmica, pneumonitis, corioretinitis y enfermedad diseminada que puede cursar como shock séptico.

Los hallazgos de laboratorio son inespecíficos, ya que puede encontrarse una ligera linfomonocitosis con o sin células reactivas, además de una discreta elevación de las aminotransferasas y de la proteína C reactiva.

El diagnóstico se realiza habitualmente mediante pruebas serológicas. El procedimiento más ampliamente utilizado en el laboratorio para la determinación de estos anticuerpos es el ELISA.

En la infección aguda los anticuerpos de tipo IgM aparecen durante la primera semana. La persistencia de estos anticuerpos es muy variable y pueden ser detectables durante meses, e incluso años tras la primoinfección. Los anticuerpos de tipo IgG aparecen durante las dos primeras semanas de la infección y suelen persistir de por vida. No existe correlación entre el título de anticuerpos y la cercanía en el tiempo de la primoinfección.

La negatividad de la IgM en un cuadro sugerente de toxoplasmosis excluye de manera razonable el diagnóstico, aunque si la prueba se ha realizado durante la primera semana de la aparición de los síntomas y la sospecha persiste, debe repetirse la determinación.

---

Los falsos negativos pueden darse en hipogammaglobulinemia y pacientes inmunocomprometidos (transplantados, pacientes VIH...)

En el caso de que en un paciente se encuentre positividad para IgM sin que sean detectables los anticuerpos de tipo IgG durante más de 2 o 3 semanas, debe considerarse la posibilidad de un falso positivo de la IgM. Esta situación puede deberse a la presencia de factor reumatoide o anticuerpos antinucleares. Para determinar si la positividad de la IgM se debe a un falso positivo se pueden emplear procedimientos de Elisa doble sándwich o ISAGA (*inmunosorbent agglutination assay*).

En el contexto de un cuadro sugerente de infección por toxoplasmosis, el hallazgo de IgM e IgG positivas, apoyan el diagnóstico de la infección. No obstante la posible persistencia de IgM incluso durante años, puede hacer dudar sobre el diagnóstico. Podemos encontrar una herramienta serológica en el test de avidéz de la IgG. La avidéz determina el grado de afinidad con el que se unen los anticuerpos al antígeno, esta afinidad será tanto mayor cuanto más tiempo haya transcurrido desde la primoinfección. Así, una baja avidéz se encuentra en pacientes con infecciones adquiridas en los últimos cuatro meses, mientras que una alta avidéz se asociará generalmente a cuadros con más de cuatro meses de evolución. Si bien se han encontrado casos donde han persistido anticuerpos de baja avidéz en infecciones antiguas, especialmente en embarazadas.

En las reactivaciones de infección por toxoplasma, la IgM suele hallarse negativa, con positividad de la IgG. En el caso de inmunocomprometidos la ausencia de IgG no excluye el diagnóstico.

Se puede determinar la presencia del parásito mediante la realización de PCR en humor acuoso, LCR, lavado broncoalveolar, sangre y otras muestras. No existe estandarización para el ensayo de la PCR. La sensibilidad en sangre puede variar desde un 15 % hasta un 85 %, si bien la especificidad parece ser muy alta.

También puede determinarse la presencia del microorganismo mediante exámenes histopatológicos. La presencia de taquizoitos se asocia generalmente a la infección aguda, mientras que los quistes suelen verse en infecciones latentes o reactivaciones.

El cultivo mediante la inoculación de sangre o fluidos corporales en ratones o en cultivos celulares es diagnóstico de infección aguda, aunque estas pruebas no suelen hacerse rutinariamente.

Las pruebas de imagen como la resonancia magnética, podrían ser útiles en el diagnóstico de lesiones del sistema nervioso central.

El tratamiento de la infección por toxoplasmosis debe ser individualizado. En el caso de pacientes inmunocompetentes no suele haber indicación terapéutica, salvo que el

---

cuadro sea grave o haya persistencia prolongada de los síntomas. Distinto es el caso de los inmunosuprimidos en el que el tratamiento sí suele estar indicado.

Para el tratamiento de la infección por toxoplasma se utiliza primetamina, sulfadiacina, cotrimoxazol, azitromicina, clindamicina y atovacuna.

## CONCLUSIONES

La infección por *Toxoplasma gondii* es un cuadro generalmente banal. En nuestro medio, las infecciones pasan generalmente inadvertidas y pueden presentarse en forma de cuadro de fiebre persistente con adenopatías que en pacientes inmunocompetentes tiene interés diagnóstico dado que podría confundirse con alguna patología de etiología tumoral.

En el caso de las embarazadas el diagnóstico de una hipotética infección gestacional es vital para evaluar el riesgo de una infección fetal por toxoplasma.

En los inmunosuprimidos como consecuencia del VIH tuvo especial relevancia la toxoplasmosis cerebral antes de la llegada de la terapia de alta eficacia. El uso de los nuevos tratamientos inmunosupresores para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, reumatológicas o dermatológicas podría abrir un nuevo campo en este aspecto.

En nuestro caso llama la atención el gran número de pruebas diagnósticas que se le realizaron al paciente, dado que no hubo una sospecha inicial. Casualmente se disponía de un suero previo del paciente, de 5 meses atrás, en el que se pudo realizar la serología frente al parásito y en el que IgG e IgM fueron negativos, lo que apoyaba que la reactividad de la IgM actual no fuera por un cuadro antiguo.

---