

## CONFERENCIA CLINICOPATOLÓGICA

**Editor:** E. Feliu

**Editores asociados:** J.M. Ribera y F. Cardellach

**Editor asistente:** M.A. Sánchez

**Caso:** 126-2000

### Varón de 66 años con fiebre de 5 meses de evolución

J. Bosch<sup>a</sup>, M. Pagés<sup>b</sup> y M.<sup>a</sup> C. Cid<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital de la Vall d'Hebron. Barcelona. Universidad Autónoma de Barcelona.

Servicios de <sup>b</sup>Radiodiagnóstico y de <sup>c</sup>Medicina Interna General. Hospital Clínic. IDIBAPS.

Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona.

**Fiebre de origen desconocido; Arteritis de células gigantes; Derrame pericárdico**

Varón de 66 años con fiebre de 5 meses de evolución. Estando previamente bien, 2 meses antes de ingresar el paciente empieza a notar fiebre hasta 38 °C de predominio vespertino, sin escalofríos, con sudación nocturna, sin ninguna otra sintomatología acompañante. Un mes antes del ingreso es visitado por un facultativo, quien no encuentra alteraciones en la exploración física; en los análisis practicados en este momento se objetivó una VSG de 90 mm/h, anemia normocítica normocrómica, un urinocultivo y serologías luéticas, frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y brucelar negativas, y una radiografía de tórax normal. Por persistencia de la fiebre y una pérdida de unos 8 kg de peso en este tiempo, fue remitido al Hospital Clínic de Barcelona (HCB) para su estudio.

La exploración física puso de manifiesto: PA 140/80 mmHg, frecuencia cardíaca 84 lat/min, temperatura axilar 37,5 °C y frecuencia respiratoria 20 respiraciones/min. El estado general estaba conservado y no se palpaban adenopatías. La exploración del aparato respiratorio, cardiocirculatorio, sistema nervioso y del abdomen era normal. En los análisis practicados destacaba: VSG 98 mm/h, hematíes  $4 \times 10^{12}/l$ , hemoglobina 107 g/l, hematocrito 0,35 l/l, VCM 81 fl, HCM 27 pg, leucocitos  $9,5 \times 10^9/l$  (S69, E1, L19, M11%), plaquetas  $309 \times 10^9/l$ , índice de protrombina 85%, glucemia 83 mg/dl (4,6 mmol/l), BUN 16 mg/dl (2,7 mmol/l), creatinina 0,9 mg/dl (79  $\mu$ mol/l), ácido úrico 5,3 mg/dl (315  $\mu$ mol/l), sodio 140 mmol/l, potasio 4,4 mmol/l, calcio 9,2 mg/dl (2,3 mmol/l), fósforo 3,6 mg/dl (1,2 mmol/l), sideremia 31  $\mu$ g/dl (5,5  $\mu$ mol/l), ASAT 12 U/l, ALAT 17 U/l, lactatodeshidrogenasa 205 U/l (VN: 250-450), gammaglutamiltranspeptidasa 24 U/l, fosfatasa alcalina 160 U/l, bilirrubina total 0,7 mg/dl (12  $\mu$ mol/l), colesterol 179 mg/dl (4,6 mmol/l), triglicéridos 86 mg/dl (1 mmol/l), creatincinasa 35 U/l, proteínas totales 65 g/l (albúmina 33, alfa<sub>1</sub> 3,5, alfa<sub>2</sub> 6, beta 10,5, gammaglobulina 12 g/l). El sedimento de orina, la radiografía de tórax (fig. 1) y el ECG fueron normales. El urinocultivo y cuatro hemocultivos fueron negativos. Las serologías frente a *Chlamydia pneumoniae*, *Coxiella burnetii*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia trachomatis*, lúes, *Borrelia burgdorferi*, *Salmonella typhi* y *paratyphi*, *Brucella*, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), antígeno de superficie de la hepatitis B (HB<sub>s</sub>Ag) y virus de la hepatitis C fueron negativas. La determinación de anticuerpos antinucleares (ANA) fue negativa, los anticuerpos anti-ADN 0,5 U/ml (n < 7), la dosificación del complemento fue normal y la de crioglobulinas

y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) negativa. Se practicó un aspirado de médula ósea, que fue normal, y no se evidenciaron hemoparásitos; el hierro macrofágico estaba aumentado y había un 0% de sideroblastos. La determinación de beta<sub>2</sub> microglobulina fue de 2,1 mg/dl (VN: < 2,8) y la de proteína C reactiva (PCR) 4,6 mg/dl (VN: < 0,8). Se practicó una TC toracoabdominal (figs. 2-4), que puso de manifiesto la presencia de derrame pericárdico de moderada cantidad y un nódulo suprarrenal izquierdo de 2 cm de diámetro, indicativo de adenoma. Se practicó, así mismo, un electromiograma de extremidades superiores e inferiores, que fue normal.

Durante los 7 días en que estuvo ingresado, el paciente se mantuvo con febrícula a diario aunque el estado general mejoró sensiblemente, por lo que fue dado de alta sin tratamiento. En un control ambulatorio 2 meses más tarde, el estado general seguía siendo bueno, el paciente no refería fiebre, no había cambios en la exploración física y la VSG era de 64 mm/h, la hemoglobina de 130 g/l y el hematocrito de 0,41 l/l.

Un mes más tarde reapareció la fiebre hasta 39 °C, con sudación profusa pero sin escalofríos, con dolor centrotorácico que mejoraba con la sedestación. Ingresó de nuevo en el HCB al cabo de 7 días. La exploración física evidenció un estado general afectado, una disminución del murmullo vesicular en ambas bases pulmonares y una frecuencia cardíaca de 110 lat/min. En el ECG había una elevación del segmento ST en cara inferior, el ecocardiograma fue normal y el análisis de la curva enzimática fue negativo. En la radiografía de tórax se evidenció la presencia de derrame pleural izquierdo y un pinzamiento del seno costodiafragmático derecho; así mismo, se observaba un aumento del tamaño de la silueta cardíaca. Se practicó una toracocentesis, que dio salida a un líquido de aspecto cetrino con glucosa 119 mg/dl, proteínas 47 mg/dl, LDH 289 U/l, 2.750 hematíes/ $\mu$ l, 1.110 células nucleadas/ $\mu$ l (S56, E1, L11, M5, células mesoteliales 7, macrófagos 20%) y adenosindesaminasa (ADA) 7 U/l (VN: < 40). La PCR fue de 19,32 mg/dl. La tinción de Ziehl-Neelsen y los cultivos en medios convencionales y de Löwenstein del líquido pleural fueron negativos. Se practicó un nuevo EMG, que fue normal, y una biopsia muscular, que fue también normal; no se visualizaron alteraciones en 2 arteriolas que contenía el espécimen.

Se administró aspirina (4 g/día), a pesar de lo cual el paciente se mantuvo con mal estado general y con fiebre a diario, entre 37,5 y 39,5 °C. Tres hemocultivos fueron negativos.

Al séptimo día de su ingreso se llevó a cabo una exploración diagnóstica.

Conferencia celebrada el 11-6-1999 en el Hospital Clínic de Barcelona.

Med Clin (Barc) 2000; 114: 107-112

Fig. 1. Radiografía posteroanterior de tórax, sin alteraciones.

Fig. 2. TC tórax. Moderado derrame pericárdico.

Fig. 3. TC abdominal. Nódulo suprarrenal izquierdo hipodenso, bien delimitado, altamente indicativo de adenoma (flecha).

Fig. 4. Radiografía posteroanterior de tórax. Derrame pleural bilateral de predominio izquierdo. Aumento de tamaño de la silueta cardíaca.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

**Dr. Josep Bosch.** En resumen, pues, se trata de un varón de 66 años de edad con fiebre prolongada, poliserositis y un nódulo suprarrenal, en el que diversos análisis microbiológicos, serológicos e inmunológicos y una biopsia muscular no fueron diagnósticos. Antes de proseguir, desearía que se comentaran los estudios radiológicos.

**Dr. Mario Pagés.** Se realizó una radiografía de tórax, que fue normal. En las mismas fechas se efectuó una TC toracoabdominal, que puso de manifiesto un moderado derrame pericárdico y la existencia de un nódulo hipodenso, bien delimitado, de 2 cm de diámetro, localizado en la glándula suprarrenal izquierda, altamente indicativo de adenoma. Tres meses más tarde se realizó una segunda radiografía de tórax, que puso de manifiesto un moderado derrame pleural bilateral de predominio izquierdo, así como un incremento del tamaño de la silueta cardíaca, probablemente secundario a un aumento del derrame pericárdico.

**Dr. J. Bosch.** Además de los datos referidos en el resumen anterior, en la historia clínica del paciente llaman la atención varios aspectos, como una pérdida de peso acusada, la VSG muy acelerada, una anemia significativa y la presencia de un derrame pericárdico. Merece la pena destacar también la fase de aproximadamente 2 meses durante la cual el enfermo mejoró clínicamente, la VSG disminuyó y la anemia

casi se corrigió, todo ello sin tratamiento; este curso clínico será valorado en el momento del diagnóstico diferencial, puesto que es más propio de algunos procesos infecciosos y sistémicos que de los neoplásicos. Aunque en la información que me ha sido facilitada se menciona que el ecocardiograma efectuado durante el último ingreso fue normal, la presencia de dolor centrotorácico que mejoraba con la sedación, la existencia en el ECG de una elevación del segmento ST en la cara inferior, de una curva enzimática negativa y de una evidente cardiomegalia en la radiografía de tórax, no se pueden explicar sin aceptar una participación pericárdica en el proceso.

En primer lugar, creo que el nódulo suprarrenal constituye un incidentaloma y que, por tanto, nada tiene que ver con el proceso que nos ocupa. En el curso de exploraciones morfológicas de abdomen efectuadas por problemas no estreictamente relacionados con las glándulas suprarrenales, se descubren lesiones de esta localización que no habían sido sospechadas previamente; su frecuencia aumenta con la edad y ocurre en el 3-7% de los individuos mayores de 50 años<sup>1-3</sup>. Desde el punto de vista práctico, en estos casos procede aclarar su naturaleza benigna o maligna y su capacidad funcional y actuar en consecuencia. La mayoría de los incidentalomas son benignos y no funcionantes y únicamente requieren controles periódicos. El hilo conductor en la discusión de este caso será la presencia de fiebre prolongada de origen desconocido, que se define clásicamente por la presencia de una temperatura

axilar de 38,3 °C o mayor en varias ocasiones durante 3 semanas o más, y cuya causa sigue sin identificarse después de una semana de evaluación hospitalaria<sup>4</sup>. En función de estos criterios, diversos estudios entre la población general han demostrado que las infecciones, y entre ellas los abscessos intraabdominales, las endocarditis y la tuberculosis, son la causa más frecuente<sup>5,6</sup>. Las neoplasias y las enfermedades sistémicas son las responsables de la mayoría de los casos restantes. En un estudio en el que se comparaban las causas de fiebre prolongada de origen desconocido en dos épocas diferentes (desde 1968 hasta 1981 y desde 1982 hasta 1989), en un mismo hospital se comprobó un claro descenso en el porcentaje de casos debidos a infección durante la segunda época (el 31% frente al 11%) y un incremento del número de casos secundarios a neoplasias (el 18 frente al 28%) y a enfermedades sistémicas (el 13 frente al 29%)<sup>7</sup>. Este cambio de tendencia ha sido confirmado por otros autores, tanto en jóvenes como en sujetos de edad avanzada<sup>8</sup>. Teniendo en cuenta esta información epidemiológica y que las causas de los síndromes febriles prolongados suelen ser enfermedades frecuentes que se manifiestan de manera atípica, en la discusión del presente caso consideraré únicamente unos pocos procesos.

No creo que la causa responsable del cuadro que presenta este enfermo sea un proceso neoplásico. La ausencia de adenopatías, esplenomegalia, lesiones cutáneas, alteraciones en el hemograma y en la bioquímica que lo indiquen, además de los hallazgos en la médula ósea y la presencia de un derrame pleural en el que la población linfocitaria tiene una escasa representación, son argumentos claramente en contra de un proceso linfoproliferativo. Tampoco hay datos a favor de una neoplasia epitelial. Las neoplasias epiteliales que con mayor frecuencia causan derrame pleural son las de origen digestivo y el carcinoma broncogénico. Aunque se podría especular con la existencia de una neumonitis obstructiva por debajo del derrame pleural y con el hecho de que la rentabilidad diagnóstica de la citología de los derrames pleurales neoplásicos oscila entre el 40 y el 80%<sup>9</sup>, si se efectúa un solo examen y que, por tanto, su negatividad no excluye el diagnóstico, la prolongada evolución de la enfermedad y la existencia de una TC torácica unas semanas antes en la que no se objetivó alteración parenquimatosa, hacen poco probable este diagnóstico. Además, si se acepta que hay participación pericárdica, la posibilidad de la neoplasia puede excluirse con mayor convicción puesto que ni la clínica ni la evolución son las características de las pericarditis neoplásicas, que suelen cursar sin dolor y evolucionar precozmente hacia el taponamiento cardíaco<sup>10</sup>. El 25% de los mixomas se localizan en la aurícula derecha y algunas de las alteraciones que presenta el enfermo, como la fiebre, las manifestaciones generales y el derrame pleural, podrían indicar la posibilidad de un mixoma de cavidades derechas complicado con una tromboembolia pulmonar; sin embargo, la ausencia de alteraciones auscultatorias cardíacas, el tipo de alteraciones registradas en el ECG, el ecocardiograma normal, los hallazgos de la TC torácica, en la que no se observa tumor y sí en cambio afección pericárdica, y la rareza de este proceso permiten excluirlo en la práctica. Entre los procesos infecciosos a considerar mencionaré únicamente las endocarditis y la tuberculosis. Respecto a la primera posibilidad, y sin olvidar que entre un 5 y un 10% de las endocarditis cursan con hemocultivos negativos, que el ecocardiograma transtorácico sólo detecta vegetaciones en el 60% de los casos y que las debidas a microorganismos poco virulentos como *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus epidermidis* y los del grupo HACEK pueden tener un curso tórpido, creo que la persistente negatividad de los resultados mi-

crobiológicos y la ausencia de soplos y de las características manifestaciones extracardíacas hacen improbable el diagnóstico de endocarditis. Además, la participación pericárdica en el curso de una endocarditis implica, casi siempre, afección del anillo valvular con formación de microabscesos miocárdicos y, en estos casos, difícilmente el cuadro sería tan poco expresivo, desde el punto de vista cardiológico, como en este enfermo y la evolución tan prolongada<sup>11</sup>.

La infección tuberculosa podría explicar perfectamente el curso y la mayoría de los hallazgos del presente caso. El mayor rendimiento diagnóstico en las serositis tuberculosas se consigue mediante la biopsia y el cultivo del material obtenido<sup>9</sup>. La sensibilidad del examen directo y del cultivo del líquido pleural o pericárdico es baja, de manera que su negatividad no excluye el diagnóstico de tuberculosis. Sin embargo, las características del líquido pleural de este enfermo, aparentemente no inmunodeprimido, con tan sólo un 11% de linfocitos y unos valores bajos de ADA, hacen muy poco probable este diagnóstico. El 90% de los pacientes con pleuritis tuberculosa tienen valores de esta enzima en el líquido pleural superiores a 45 U/l y, si bien en ocasiones son inicialmente bajos (falsos negativos), suelen elevarse en una segunda determinación. Excepcionalmente, pacientes con poliserositis tuberculosa han presentado valores bajos de ADA en líquido pleural y elevados en líquido pericárdico como consecuencia, probablemente, de la existencia de un componente congestivo secundario a constricción pericárdica, lo que evidentemente no sucedía en este enfermo.

La fiebre mediterránea familiar figura entre las posibles causas de fiebre y poliserositis. El diagnóstico de fiebre mediterránea familiar requiere un alto índice de sospecha y se basa en la presencia de ataques de serositis reversibles y una historia familiar, cuando existe, puesto que el trastorno es hereditario recessivo. Hasta hace poco, la única prueba de laboratorio específica era la documentación de una deficiencia del C5a-inhibidor en el líquido sinovial o de otras serosas afectadas<sup>12-14</sup>. Recientemente se ha identificado y clonado el gen responsable de la enfermedad (MEFV) y se han identificado tres mutaciones presentes en un gran porcentaje de los enfermos (M680I, M694V y V726A)<sup>15</sup>. En la actualidad es posible establecer el diagnóstico molecular de la fiebre mediterránea familiar. El producto del gen MEFV, la proteína denominada pirinmarenostriña, es muy parecido a diversos factores nucleares que parecen desempeñar un papel relevante en la regulación de los procesos inflamatorios. En el presente caso, la edad (sólo un 5% de los casos de fiebre mediterránea familiar se inician pasados los 30 años), la ausencia de antecedentes familiares, el curso no claramente recurrente y la ausencia de manifestaciones articulares, meníngicas y, sobre todo, peritoneales, van en contra de este diagnóstico.

De entre las enfermedades sistémicas hay cuatro que merecen un comentario en relación con este caso. La primera de ellas es la enfermedad de Still del adulto. Durante la última década se han publicado algunas series con gran número de casos<sup>16,17</sup>. Puede cursar con fiebre prolongada<sup>18</sup>, pleuritis, pericarditis, VSG acelerada y anemia de tipo inflamatorio como en este paciente; sin embargo, la ausencia de manifestaciones inflamatorias articulares, del exantema típico, de adenopatías y de esplenomegalia, de leucocitos, y de respuesta a la administración de dosis antiinflamatorias de ácido acetilsalicílico van en contra de este diagnóstico. Por otro lado, el diagnóstico de enfermedad de Still es fundamentalmente clínico y de exclusión, puesto que no se dispone de ninguna exploración que sea específica.

Otro diagnóstico a considerar es el lupus eritematoso sistémico (LES) de inicio tardío. Representa el 10-20% de los LES<sup>19</sup> y se caracteriza por su presentación clínica diferente, por su

distinto patrón de afección visceral y por su manejo pronóstico respecto al resto de lupus. Cursa con afección pleural en un 30-64% de los casos y pericárdica en un 14-38% y puede ser causa de fiebre prolongada. Sin embargo, la negatividad de los ANA, de los anticuerpos anti-ADN y de otros criterios diagnósticos de la enfermedad permiten excluirla.

De entre los síndromes vasculíticos sólo dos merecen ser considerados. La poliarteritis nudosa clásica (PAN) fue sospechada por los médicos que atendieron al enfermo, como lo sugieren los dos estudios electromiográficos y la biopsia muscular efectuados, así como la determinación de los marcadores virales de hepatitis y de los ANCA. La negatividad de todas estas exploraciones no excluye necesariamente el diagnóstico de PAN. Los ANCA sólo son positivos en el 5-10% de los casos de PAN clásica, a diferencia de lo que ocurre en la PAN microscópica, en que son positivos en más del 80%<sup>20</sup>. En un estudio la sensibilidad de la biopsia muscular para el diagnóstico de PAN fue de un 61% cuando se efectuaba sobre músculos asintomáticos y únicamente del 29% cuando se practicaba en músculos clínica y eléctricamente no efectuados. Algo similar sucedía con la biopsia del nervio sural, que era positiva en el 71% de los casos sintomáticos frente al 19% de los asintomáticos<sup>21</sup>. Algunos autores incluyen a la angiografía en la pauta diagnóstica de los casos con sospecha de PAN sin síntomas locales y, en el caso de que sea negativa, efectúan una biopsia muscular o testicular y, si ambas son negativas, una biopsia renal. El rendimiento diagnóstico de la biopsia testicular, hepática y renal tampoco es muy satisfactorio en ausencia de signos o síntomas locales. Se podría pensar que la exploración diagnóstica efectuada de este enfermo fue una angiografía, pero la falta de especificidad de esta exploración, el hecho de que el paciente presentara como única focalidad la afección de serosas, por otro lado excepcionalmente infrecuente en la PAN, junto con la ausencia de signos de alteración neurológica, cutánea, digestiva y renal, me hacen pensar que el proceso que presentaba el paciente no era una PAN.

Creo que la arteritis de células gigantes (ACG) puede explicar mejor el cuadro de este enfermo. La fiebre no es rara en la ACG, aunque su frecuencia es muy variable según las series<sup>22-24</sup>. Suelen tratarse de febrícula y pasar desapercibida, pero en ocasiones es alta. Lo más frecuente es que acompañe a las manifestaciones de arteritis temporal o de polimialgia reumática, pero puede aparecer aisladamente e incluso ser causa de fiebre de origen desconocido<sup>25,26</sup> (FOD). En una revisión<sup>27</sup> se comprobó que la ACG era la causa más frecuente de FOD en los mayores de 64 años. Más difícil de explicar es la presencia de serositis; sin embargo, en la bibliografía revisada se recogen 9 casos de ACG con afección pleural y tres con afección pericárdica<sup>28-34</sup>. Hoy día está claro que la ACG es una enfermedad sistémica y, por tanto, no limitada a las ramas de la carótida; así, se conocen formas con presentación, localización y evolución atípicas y en las que las manifestaciones clásicas son transitorias, poco aparentes e, incluso, pueden no aparecer nunca y en estos casos el diagnóstico se apoya únicamente en el hallazgo de una biopsia positiva<sup>35</sup>. En los ambientes sensibilizados, los ancianos con distintas combinaciones de síntomas generales, fiebre, anemia de tipo inflamatorio crónico, colestasias y elevación de reactantes de fase aguda, sin motivo aparente, son candidatos a la realización de una biopsia temporal precoz, una vez excluidas otras causas<sup>36</sup>. De ser positiva la biopsia temporal el enfermo cumpliría con los criterios de clasificación diagnósticos necesarios<sup>37</sup>, cuya sensibilidad y especificidad son superiores al 90%. Por tanto, creo que la exploración diagnóstica que se le efectuó fue una biopsia de la arteria temporal y que el paciente tenía una ACG de presentación atípica por la participación pleural y probablemente pericárdica.

**Prof. Álvaro Urbano-Márquez.** Aunque este paciente reúnera los criterios clásicos de arteritis de células gigantes, no deja de ser muy llamativo que no presentara ninguno de los síntomas característicos de este proceso, como cefalea, claudicación mandibular, polimialgia o trastornos visuales. ¿Tiene usted alguna experiencia similar al respecto?

**Dr. J. Bosch.** La verdad es que se trata de un caso muy poco frecuente. Solamente he vivido una situación similar en una paciente que presentaba derrame pleural, pero además tenía cefalea de mediana intensidad.

**Dr. Ricard Cervera.** Desde el punto de vista de la patogenia, ¿cómo se explica la afección de serosas?

**Dr. J. Bosch.** La verdad es que no se conoce con exactitud. En los pocos casos descritos de poliserositis, solamente en uno se pudo constatar la presencia de vasculitis.

**Dr. Josep M.<sup>a</sup> Grau.** ¿Cómo se explica la aparente remisión temporal del proceso?

**Dr. J. Bosch.** Éste ha sido uno de los aspectos que me ha hecho dudar más a la hora de orientar el proceso como una arteritis de células gigantes, aunque en la bibliografía se describen remisiones parciales espontáneas de la enfermedad que, por lo inusual de las mismas, en ocasiones han sido la causa de un retraso en el diagnóstico.

## DIAGNÓSTICO CLÍNICO

– Vasculitis.

## DIAGNÓSTICO DEL DR. J. BOSCH

– Arteritis de células gigantes.

## DISCUSIÓN ANATOMOPATOLÓGICA

**Dra. M.<sup>a</sup> Cinta Cid.** La exploración diagnóstica fue, efectivamente, una biopsia de la arteria temporal superficial derecha. En el examen histológico se apreciaba una luz vascular muy reducida a consecuencia de una hiperplasia de la íntima y destacaba la presencia de un denso infiltrado inflamatorio transmural que predominaba en la unión entre la túnica íntima y la media (fig. 5). El infiltrado, constituido fundamentalmente por linfocitos y macrófagos, adoptaba una organización granulomatosa con abundantes células gigantes multinucleadas (fig. 6). La reacción granulomatosa se distribuía fundamentalmente alrededor de la lámina elástica interna, que aparecía fragmentada. El diagnóstico anatopatológico fue, pues, de arteritis de células gigantes. La arteritis de células gigantes es una arteritis granulomatosa que afecta a arterias de calibre grande y mediano<sup>38</sup>. Si bien estudios en autopsias demuestran casi invariablemente infiltrados inflamatorios en la aorta y sus ramas<sup>39,40</sup>, la mayor parte de manifestaciones clínicas que presentan los pacientes se relacionan con la afección de las ramas de la carótida<sup>41</sup>. Así, más del 80% de pacientes presenta algún síntoma craneal.

La afección de las arterias temporales superficiales, arterias occitales y sus ramas da lugar a la clásica cefalea e hiperSENSIBILIDAD del cuero cabelludo. La inflamación de las arterias maxilares ocasiona la claudicación mandibular tan característica de esta enfermedad. La afección de las arterias ciliares posteriores, ramas de la arteria oftálmica, da lugar a la pérdida de visión que constituye la complicación isquémico-

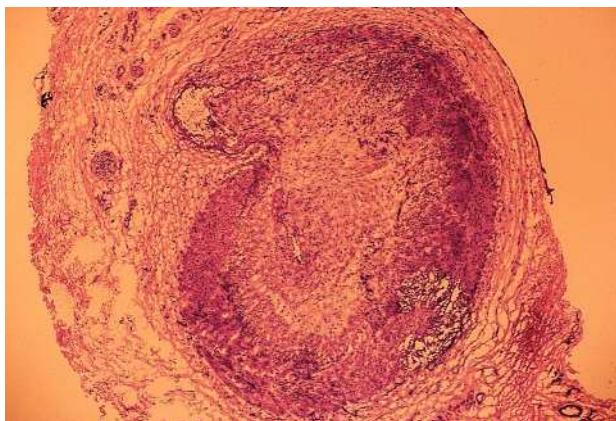


Fig. 5. Sección de arteria temporal con oclusión prácticamente total de la luz vascular debida a hiperplasia de la íntima y con presencia de un denso infiltrado inflamatorio transmural (HE, x40).

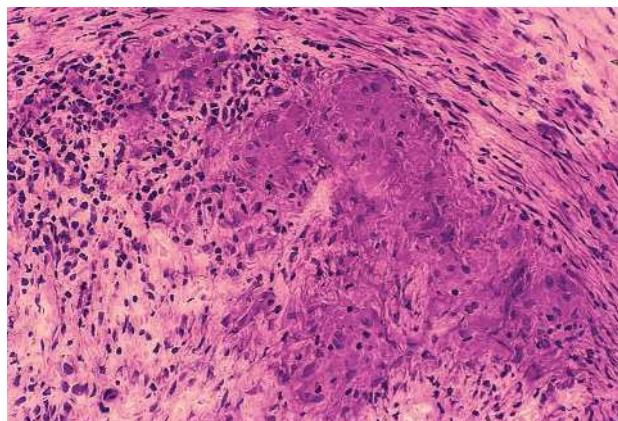


Fig. 6. Sección de arteria temporal. El infiltrado adopta una organización granulomatosa con presencia de abundantes células gigantes (HE, x100).

ca más común de la arteritis de células gigantes. Algunos pacientes presentan una constelación de algias craneofaciales menos características como otalgia, odinofagia, dolor o edema lingual, odontalgia, carotidinia o edema facial, que pueden llevar a confusión. Cerca del 50% de enfermos presentan también polimialgia reumática, que consiste en bursitis y sinovitis de las articulaciones de la cintura escapular o pélvica y que, por tanto, no se relaciona con la inflamación vascular. Entre el 70 y el 80% de pacientes presentan repercusión sistémica de su enfermedad en forma de afección de estado general o fiebre. La mayor parte de enfermos presentan distintas combinaciones de estos síntomas en número y protagonismo muy variable, hecho que condiciona que la enfermedad pueda expresarse clínicamente de maneras muy distintas<sup>41,42</sup>.

Así, en un 13-15% de pacientes la enfermedad se manifiesta como fiebre de origen desconocido<sup>26,41-44</sup>. Si bien la fiebre es el síntoma predominante, en la mayor parte de casos descritos existen síntomas craneales o polimialgia reumática leves al interrogatorio dirigido y únicamente un 6% presentan sólo fiebre sin otros datos característicos, como el caso que se discute. Del mismo modo, el desarrollo de serositis es muy infrecuente en la arteritis de células gigantes y únicamente se han descrito casos aislados<sup>45-50</sup>. En éstos, con frecuencia se trata de un hallazgo casual y es raro que tanto la pleuritis como la pericarditis sean clínicamente sintomáticas, como en el presente caso. La base fisiopatológica de estas manifestaciones en el contexto de una vasculitis que afecta principalmente a arterias de calibre grande y mediano es desconocida.

Uno de los aspectos más curiosos e interesantes de esta enfermedad consiste en el hecho de que, con un sustrato histopatológico idéntico y con una distribución similar de las lesiones, unos pacientes presentan manifestaciones craneales intensas y complicaciones isquémicas irreversibles, mientras otros pueden pasar semanas y meses únicamente con síntomas generales (fiebre, postración o pérdida de peso), como el caso que se discute<sup>25,26,35,41-43,51</sup>. Del mismo modo, se ha demostrado la persistencia de lesiones inflamatorias vasculares en pacientes que llevan meses o años en remisión y se hallan asintomáticos<sup>52,53</sup>. Este hecho sugiere que no es únicamente la presencia de células inflamatorias en la pared vascular lo que ocasiona enfermedad clínicamente manifiesta, sino, probablemente, la actividad funcional de estas células y los productos secretados por las mismas. Los conocimientos acumulados en los últimos años

en el campo de la inmunología y la biología vascular sugieren que la mayor parte de las manifestaciones clínicas y las complicaciones isquémicas de la arteritis de células gigantes se producen a consecuencia de las citocinas y factores de crecimiento liberados por los leucocitos infiltrantes y también por los componentes del propio vaso en respuesta a estos estímulos<sup>54,55</sup>. Algunas citocinas como la interleucina 1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) y la IL-6 son capaces de inducir una respuesta inflamatoria sistémica y la síntesis de proteínas de fase aguda. Otras, como el factor de crecimiento transformador  $\beta$  (TGF  $\beta$ ), pueden contribuir al desarrollo de oclusión vascular al estimular la proliferación de células miointimales y la síntesis de proteínas de matriz extracelular<sup>56</sup>. Estas citocinas y factores de crecimiento con actividad proinflamatoria, protrombótica y fibrogénica se producen activamente en los infiltrados inflamatorios de la arteritis de células gigantes<sup>56-59</sup>. Estudios preliminares sugieren una correlación entre la intensidad de producción de algunos de estos factores y determinadas manifestaciones clínicas. La producción intensa de interferón  $\gamma$  (IFN  $\gamma$ ) parece correlacionarse, histológicamente, con el desarrollo de una reacción granulomatosa acentuada con abundantes células gigantes y, desde el punto de vista clínico, con la presencia de síntomas craneales intensos<sup>58</sup>. Por el contrario, aquellos pacientes en los que predominan los síntomas constitucionales presentarían una producción de IFN  $\gamma$  baja<sup>58</sup>. Los pacientes con síntesis copiosa de IL-6 desarrollarían una respuesta inflamatoria sistémica más intensa (J. Hernández-Rodríguez y M.C. Cid, observaciones no publicadas). La afección sintomática de grandes vasos y las complicaciones isquémicas ocurrirían preferentemente en pacientes con una elevada producción de PDGF<sup>59</sup>. Desde el punto de vista clínico parece existir no sólo una independencia, sino una cierta disociación entre el desarrollo de complicaciones isquémicas y la intensidad de la respuesta de fase aguda, ya que los fenómenos isquémicos tienden a acumularse en individuos con una respuesta inflamatoria sistémica leve<sup>60</sup>. Estos estudios, aunque preliminares, permiten establecer la hipótesis de que variaciones individuales en la producción de citocinas y factores de crecimiento condicionarían la expresión clínica de una enfermedad de la que clásicamente se han descrito formas de presentación muy variadas.

**Dr. Jaume Rotés.** ¿Se palpaba el latido de las arterias temporales?

**Dra. M.ª C. Cid.** Durante los dos ingresos del paciente se buscó intencionadamente la existencia de alguna asimetría en el pulso de las arterias temporales por parte de varios facultativos y siempre se consideraron como normales. Sólo durante el segundo ingreso hubo alguna duda al respecto que motivó que se llevara a cabo la biopsia de la arteria temporal antes que la del nervio periférico. Afortunadamente, ello permitió establecer el diagnóstico.

## DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO

– *Arteritis de células gigantes.*

### Agradecimiento

La contribución de los autores en la discusión patológica ha sido financiada por el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS 98/0443).

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev* 1995; 16: 460-484.
- Prinz RA, Brooks MH, Churchill R, Graner JL, Lawrence AM, Paloyan E, et al. Incidental asymptomatic adrenal masses detected by computed tomographic scanning. Is operation required? *JAMA* 1982; 248: 701-704.
- Bornstein SR, Stratakis CA, Chrousos GP. Adrenocortical tumors: recent advances in basic concepts and clinical management. *Ann Intern Med* 1999; 130: 759-771.
- Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin. Report of 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1961; 40: 1-30.
- Knockaert DC, Vanneste LJ, Vanneste SB, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in the 1980's. An update of the diagnostic spectrum. *Arch Intern Med* 1992; 152: 51-55.
- Kazanjian PH. Fever of unknown origin. Review of 86 patients treated at community hospitals. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 968-973.
- Barbado FJ, Vázquez JJ, Peña JM, Arnalich F, Ortiz-Vázquez J. Pyrexia of unknown origin: changing spectrum of disease in two consecutive series. *Postgrad Med J* 1992; 68: 884-887.
- Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 1187-1192.
- Prakas U, Reiman HM. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: analysis of 414 cases. *Mayo Clinic Proc* 1985; 60: 158-164.
- Soler Soler J, Permanyer-Miralda C, Sagristá Saüleda J. Enfermedades del pericardio. Nuevos aspectos y viejos dilemas. Barcelona: Ed. Doyma, 1988.
- Tornos MP, Permanyer-Miralda C, Olona M, Gil M, Galve E, Almirante B, et al. Long-term complications of native valve infective endocarditis in non-addicts. *Ann Intern Med* 1992; 17: 567-572.
- Matzner Y, Brzezinski A. C5a-inhibitor deficiency in peritoneal fluids from patients with familial mediterranean fever. *N Engl J Med* 1984; 311: 287-290.
- Matzner Y, Partridge RE, Levy M, Babiol BM. Diminished activity of a chemotactic inhibitor in synovial fluids from patients with familial mediterranean fever. *Blood* 1984; 63: 629-633.
- Matzner Y, Ayesh S, Hochner-Celniker D, Ackerman Z, Ferne M. Proposed mechanism of the inflammatory attack in familial mediterranean fever. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1289-1291.
- Eisenberg S, Aksentijevich I, Deng Z, Kastner DL, Matzner Y. Diagnosis of familial mediterranean fever by a molecular genetic method. *Ann Intern Med* 1998; 129: 539-542.
- Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, Carette S, Décarie F, Salusinsky-Sternbach M, et al. Adult Still's disease: manifestations disease course and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70: 118-136.
- Elkon KB, Hughes GR, Bywaters EGL, Ryan PF, Inman RD, Bowley NB, et al. Adult onset Still's disease: Twenty-year followup and further studies of patients with active disease. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 647-654.
- Sendino A, Barbado FJ, Fernández J, Mostaza JM, Peña JM, Madero R, et al. Las vasculitis sistémicas como causa de fiebre de origen desconocido. *Med Clin (Barc)* 1989; 93: 201-203.
- Pallarés L, López Soto A, Ingelmo M. Lupus de inicio tardío. En: Font J, Khamashta M, Vilardell M, editores. Barcelona: Laboratorios Menarini, 1996; 437-443.
- Gross WL, Csernok E. Immunodiagnostic and pathophysiologic aspects of antineutrophil cytoplasmic antibodies in vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1995; 7: 11-19.
- Jennette C, Fall R, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-192.
- Villalta J, Vilaseca J, Ingelmo M, González L, Tor J, Coca A, et al. Arteritis temporal. Estudio de 43 casos. *Med Clin (Barc)* 1982; 78: 307-312.
- Lience E, Bosch JA, Vilardell M. Vasculitis. Classification, prognosis and treatment. *Eur J Intern Med* 1992; 3 (Supl 1): 107-112.
- Vilaseca J, López Vivancos J. Arteritis de células gigantes: polimialgia reumática y arteritis temporal. *Med Clin (Barc)* 1985; 85: 290-297.
- Redondo C, Barbado FJ, Peña JH, Delgado E, Gil A, Vázquez JJ. Arteritis temporal: una vasculitis sistémica con diversas formas de presentación. *Med Clin (Barc)* 1982; 79: 411-414.
- Desmet GD, Knockaert DC, Bobbaers HJ. Temporal arteritis: the silent presentation and delay in diagnosis. *J Intern Med* 1990; 227: 237-240.
- Esposito AL, Glackman RA. Fever of unknown origin in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1978; 26: 498-505.
- García-Alfranca F, Solans R, Simeón C, Gómez-Lozano A, Pérez-Bocanegra C, Bosch JA. Pleural effusion as a form of presentation of temporal arteritis. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 802-803.
- Gur H, Ehrenfeld M, Izsak E. Pleural effusion as a presenting manifestation of giant cell arteritis. *Clin Rheumatol* 1996; 15: 200-203.
- Romero S, Vela P, Padilla I, Rosas J, Martín C, Aranda I. Pleural effusion as manifestation of temporal arteritis. *Thorax* 1992; 47: 398-399.
- Ramos A, Laguna P, Cuervas V. Pleural effusion in giant cell arteritis (letter). *Ann Intern Med* 1992; 116: 957.
- Stanley D, Henderson D, Harris S. Giant cell arteritis associated with pericarditis and large vessel disease. *Aust N Z J Med* 1991; 21: 353-355.
- Clementz GL, Gold F, Khaiser N, Zolin WD, Jalovec L. Giant cell arteritis associated with pericarditis and pancreatic insufficiency in a patient with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1989; 16: 128-129.
- Guillaume M, Vachery F, Cogan E. Pericarditis: an unusual manifestation of giant cell arteritis [carta]. *Am J Med* 1991; 91: 662-664.
- Strachan RW, How J, Bewsher PD. Masked giant-cell arteritis. *Lancet* 1980; 1: 194-196.
- Dominguez A, Peña M, Barbado FJ, González JJ, Madero R, León L, et al. Utilidad de la biopsia de arteria temporal: análisis de 100 casos. *Med Clin (Barc)* 1989; 92: 81-85.
- Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1122-1128.
- Lie TJ. Histopathologic specificity of systemic vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21: 883-909.
- Ostberg B. Morphological changes in the large arteries in polymyalgia arteritica. *Acta Med Scand* 1972; 533: 135-164.
- Lie TJ. Aortic and extracranial large vessel giant-cell arteritis: a review of 72 cases with histopathological documentation. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 24: 422-431.
- Hunder GG. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Med Clin North Am* 1997; 81: 195-219.
- Bella Cueto F, Costa Roma J, González de Zárate P, Pujol Farriols R, Aguirre-Erasti L, Martínez López de Letona J. Arteritis de células gigantes. Estudio multicéntrico de 100 casos con biopsia positiva. *Med Clin (Barc)* 1985; 85: 43-48.
- Calamia KT, Hunder GG. Giant cell arteritis (temporal arteritis) presenting as fever of undetermined origin. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 1414-1418.
- Ghose MK, Shensa S, Lerner PI. Arteritis of the aged (giant cell arteritis) and fever of unexplained origin. *Am J Med* 1976; 60: 429-436.
- Hamilton CR, Shelley WM, Tumulty PA. Giant cell arteritis: including temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. *Medicine (Baltimore)* 1971; 50: 1-27.
- Larson TS, Hall S, Hepper GG, Hunder GG. Respiratory tract symptoms as a clue to giant cell arteritis. *Ann Intern Med* 1984; 101: 594-597.
- Bengtsson BA, Malmvall BE. Giant cell arteritis. *Acta Mell Scand* 1982; 658 (Supl): 1-102.
- Dupond JL, Leconte des Floris R. Temporal arteritis manifested as an acute febrile pericarditis. *JAMA* 1982; 247: 2371-2372.
- Preston J, Warner M. Pericardial effusion as a manifestation of giant cell arteritis. *Am J Med* 1991; 91: 439-440.
- Pedro-Botet J, Coll J, López MJ, Grau JM. Pericardial effusion and giant cell arteritis. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 192-196.
- Drobnić L, Esquius M, Humet C, Verdaguér A. Arteritis de células gigantes. Enfermedad históricamente descrita como distintos síndromes. *Med Clin (Barc)* 1979; 72: 221-230.
- Evans JM, Bowles CA, Björnsson J, Mullany CJ, Hunder GG. Thoracic aortic aneurysm and rupture in giant cell arteritis: a descriptive study of 41 cases. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1539-1547.
- Cid MC, Font C, Coll-Vinent B, Grau JM. Large vessel vasculitides. *Curr Opin Rheumatol* 1998; 10: 18-28.
- Cid MC, Esparza J. Endotelio e inflamación. *MTA-Medicina Interna* 1993; 11: 51-81.
- Cid MC. New developments in the pathogenesis of systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 8: 1-11.
- Weyand CM, Hicok KC, Hunder GG, Goronzy JJ. Tissue cytokine patterns in patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 484-491.
- Weyand CM, Wagner AD, Björnsson J, Goronzy JJ. Correlation of the topographical arrangement and the functional pattern of tissue-infiltrating macrophages in giant cell arteritis. *J Clin Invest* 1996; 98: 1642-1649.
- Weyand CM, Tetzlaff N, Björnsson J, Brack A, Younge B, Goronzy JJ. Disease patterns and tissue cytokine profiles in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 19-26.
- Kaiser M, Weyand CM, Björnsson J, Goronzy JJ. Platelet-derived growth factor, intimal hyperplasia, and ischemic complications in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 623-633.
- Cid MC, Font C, Oriestrell J, de la Sierra A, Coll-Vinent B, López-Soto A, et al. Association between strong inflammatory response and low risk of developing visual loss and other cranial ischemic complications in giant cell (temporal) arteritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 26-28.