

Fiebre prolongada, síndrome de Good y cáncer de colon: una asociación poco frecuente

Dres Mario Valerga,¹ Luis Trombetta²

¹ Médico especialista en enfermedades infecciosas, docente adscripto a la Cátedra de Enfermedades Infecciosas de la Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

² Médico especialista en enfermedades infecciosas, profesor titular de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas de la Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Sede Hospital de Enfermedades Infecciosas Francisco J. Muñiz. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

Se define «síndrome febril prolongado» a todo cuadro de hipertermia que persiste al menos 10 días sin ser diagnosticado. El síndrome de Good es una inmunodeficiencia primaria del adulto que se caracteriza por presentar hipogammaglobulinemia, disminución de linfocitos B y anormalidades en los linfocitos T. Entre el 15 y el 20% de los casos de «fiebre de origen desconocido» ocurren debido a neoplasias, y el cáncer de colon representa menos del 1% de todos estos casos. Se presenta una paciente de 49 años admitida en el hospital por presentar síndrome febril con un mes de evolución, con antecedentes de síndrome de Good. Se le diagnostica cáncer de colon.

Palabras claves. Síndrome de Good, cáncer de colon, fiebre prolongada.

Prolonged fever, Good Syndrome and Colon cancer. A Rare Association

Summary

A prolonged febrile syndrome (PFS) is defined as any episode of hyperthermia that persists for at least 10 days without being diagnosed. Good's syndrome is a primary immunodeficiency in adults characterized by hypogammaglobulinemia, decreased B lymphocytes, and abnormalities in T lymphocytes. Between 15 to 20% of fever of unknown origin (FOD) cases are due to neoplasms, and colon cancer represents less than 1% of all these cases. A 49-year-old patient with a history of Good's syndrome was admitted to the hospital due to a febrile syndrome lasting for a month. She was diagnosed with colon cancer.

Keywords. Good's syndrome, colon cancer, prolonged fever.

Introducción

El síndrome febril prolongado (SFP) es todo cuadro de hipertermia que persiste al menos 10 días sin ser diagnosticado. En 1961, Petersdorf y Beeson acuñaron el término fiebre de origen desconocido (FOD) para referirse a la presencia

Correspondencia. Dr. Mario Valerga
Correo electrónico: mvalerga59@gmail.com

de temperatura mayor de 38,3 °C en repetidas ocasiones, por lo menos, durante tres semanas en pacientes ambulatorios o durante una semana de investigación en pacientes hospitalizados en quienes no se identifica la causa.¹ La aparición de nuevas enfermedades y los progresos en las técnicas diagnósticas hicieron que, en 1991, Durack y Street revisaran esta definición y establecieran cuatro categorías diagnósticas todavía hoy vigentes. Estas categorías, que comparten el criterio de presencia de fiebre de 38,3 °C o superior en repetidas ocasiones, son: FOD clásica (más de tres semanas de duración y ausencia de diagnóstico etiológico después de tres días de estancia hospitalaria o tres visitas extrahospitalarias, a pesar de las exploraciones efectuadas), FOD neutropénica (menos de 500 neutrófilos/ml o en riesgo de disminución por debajo de esta cifra en uno o dos días, y ausencia de diagnóstico etiológico después de tres días, a pesar de las exploraciones adecuadas que incluyen incubación por al menos 48 horas de los cultivos microbiológicos), FOD nosocomial (enfermo hospitalizado, ausencia de infección o incubación de la misma en el momento del ingreso y falta de diagnóstico después de tres días, a pesar de las exploraciones adecuadas que incluyen incubación por al menos de 48 horas de los cultivos microbiológicos) y FOD asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (infección por VIH confirmada, fiebre de más de cuatro semanas en el enfermo ambulatorio y superior a tres días en el hospitalizado, y ausencia de diagnóstico etiológico después de tres días de estancia hospitalaria o tres visitas extrahospitalarias, a pesar de las exploraciones adecuadas que incluyen al menos tres días de incubación de cultivos).² Las causas del SFP clásico se clasifican en cuatro grupos: infecciones (30-40%), neoplasias (15-20%), colagenopatías o cuadros autoinmunes (10-20%) y misceláneas (10%). La más frecuente de ellas es la etiología infecciosa en la mayoría de los estudios. En 10-51% de los casos no se llega a esclarecer la causa de la fiebre.³ Las infecciones más comunes son: tuberculosis, endocarditis infecciosa, abscesos, salmonelosis, brucelosis, parasitosis y micosis profundas. Las neoplasias suelen ser linfomas, en especial los del tipo no Hodgking y carcinomas. Las colagenopatías incluyen lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, vasculitis y enfermedad de Still del adulto. Las misceláneas engloban a las enfermedades por depósito (sarcoïdosis), fiebre por medicamentos, tromboembolismo pulmonar, enfermedades endócrinas y fiebre ficticia.⁴ La asociación entre

cáncer de colon con FOD o inmunodeficiencias es poco frecuente. Se presenta un caso de inmunodeficiencia por síndrome de Good con fiebre prolongada y cáncer de colon.

Caso clínico

Paciente de 49 años admitida en el Hospital de Enfermedades Infecciosas Francisco J. Muñiz en noviembre de 2022 por presentar hiporexia no selectiva y pérdida de 10 kg en el último mes, acompañadas de fiebre vespertina con sudoración nocturna y diarrea acuosa. Refirió además tos seca y disnea, y un episodio de hemoptisis en el día previo a su ingreso.

Presentaba como antecedentes una timectomía por timoma en 2010, neumonía por *Streptococcus pneumoniae* en 2021, diarrea por *Giardia lamblia* y *Cryptosporidium spp* en 2022, infecciones urinarias reiteradas, enfermedad celíaca, hipotiroidismo y diagnóstico de síndrome de Good en 2022 por el que recibía gammaglobulina cada 28 días.

Al ingresar se hallaba lúcida, subfebril y adelgazada. Se observaron lesiones vesiculares dolorosas en región vulvar, lesiones verrucosas en el dorso de ambas manos, candidiasis oral, hipoventilación bibasal y en el abdomen se palpó la cuerda cólica aumentada de tamaño y ligeramente dolorosa. El resto de la exploración física fue normal.

Los análisis hemáticos reportaron Hto: 31% - GB 5300/mm³ - Recuento de plaquetas: 309000/mm³ - Tiempo de Quick: 65% - Glucemia: 115 mg/dl - Uremia 22 mg/dl - Creatinina: 0,65 mg/dl - Na: 132 mEq/l - K: 3,8 mEq/l - TGO: 30 UI/l - TGP: 29 UI/l - LDH: 421 UI/l.

El estudio fundoscópico de ambos ojos, el ecocardiograma y la ecografía abdominal fueron normales. La detección de toxina clostridial en materia fecal resultó positiva por lo que se inició tratamiento con vancomicina 125 mg cada 6 horas por vía oral, sumado a aciclovir por diagnóstico de herpes genital, levotiroxina, fluconazol y dieta sin gluten.

La paciente evolucionó con dolor abdominal y distensión progresivas. La radiografía de abdomen simple de pie mostró una gran dilatación colónica. Fue evaluada por el servicio de cirugía y se indicó conducta expectante ya que la paciente no presentaba signos de irritación peritoneal ni de íleo. A las 48 h de comenzado el cuadro abdominal la paciente sufrió un episodio de hematemesis con descompensación hemodinámica por lo que fue derivada al servicio de terapia intensiva donde se la transfundió; se logró estabilizar la tensión arterial y contener el sangrado digestivo. Por

la noche la paciente presentó un nuevo episodio de dolor abdominal con compromiso peritoneal por lo que se decidió realizar una laparotomía exploratoria que permitió comprobar la presencia de una tumoración estenosante colónica a nivel del ángulo esplénico, motivo por el cual se realizó una hemicolectomía izquierda. En el informe anatomopatológico de la pieza quirúrgica se detalló la presencia de un adenocarcinoma moderadamente diferenciado (G2) de 8,5 x 5 cm que invade la muscular propia. No se identificó invasión linfovascular ni perineural, los márgenes de resección estaban libres de lesión con ausencia de metástasis en 15 ganglios aislados, no se identificaron depósitos tumorales, el epiplón presentó congestión vascular y no hubo neoplasias. La paciente evolucionó favorablemente en el postoperatorio y fue derivada por su obra social a un centro asistencial polivalente para su tratamiento y control oncológicos.

Comentarios

El síndrome de Good fue descrito por Robert Good en 1954 y se define por la asociación de una inmunodeficiencia por déficit de anticuerpos y un timoma generalmente benigno que en el 75% de los casos es de estirpe fusocelular.⁵ Se caracteriza por presentar hipogammaglobulinemia, disminución de linfocitos B y anormalidades en los linfocitos T. Se presenta entre la cuarta y la quinta década de la vida sin distinción de sexo y en general el diagnóstico del timoma precede al diagnóstico de la inmunodeficiencia, con una media de 5 años. Junto con la inmunodeficiencia común variable y otros síndromes menos frecuentes forma parte de las inmunodeficiencias primarias del adulto.⁶

El síndrome de Good puede asociarse con otras entidades autoinmunes como miastenia *gravis*, diabetes *mellitus*, anemia hemolítica autoinmune y trombocitopenia, y se cree que se produce por una liberación de citoquinas que inhiben la diferenciación y el crecimiento de las células precursoras de linfocitos B lo que ocasiona disminución en la producción de linfocitos T, alteraciones en las series eritroide y mieloide.⁷ Clínicamente se presenta con infecciones reiteradas de vías respiratoria como sinusitis, otitis media o neumonías, y diarrea crónica. Los gérmenes aislados con mayor frecuencia suelen ser *Haemophilus influenzae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Pneumocystis jirovecii*, herpes *simplex* y citomegalovirus. En los cuadros intestinales se ha reportado el hallazgo de *Salmonella spp*, *Campylobacter jejuni* y *Giardia lamblia*.⁸ En un 50% de los pacientes con diarrea crónica

puede hallarse atrofia de las vellosidades intestinales que obliga al diagnóstico de enfermedad celíaca. La diarrea crónica puede asociarse también a colangitis esclerosante primaria y rectocolitis ulcerosa.⁹ El tratamiento con inmunoglobulina intravenosa controla las infecciones hasta en un 38%, disminuye los días de hospitalización y el uso de antibióticos. La dosis recomendada es de 400 mg/kg mensuales. El pronóstico del síndrome de Good es peor comparado con el de la inmunodeficiencia común variable y es más grave en los pacientes que requieren inmunosupresores por enfermedades autoinmunes asociadas. La mortalidad es del 30 al 70% a los 5 y 10 años de evolución, con una mortalidad global del 46%.¹⁰ El desarrollo de neoplasias constituye la causa más importante de mortalidad temprana y se ha reportado que el 20% de los pacientes adultos con inmunodeficiencia primaria, desarrollarán alguna neoplasia. Los linfomas no Hodgkin son la causa más frecuente y en ocasiones son difíciles de distinguir de una proliferación linfoide policlonal. Los tumores sólidos comunicados son adenocarcinomas de estómago, páncreas, mama, próstata, vejiga, pulmón y tiroides.¹¹

Sin distinción de sexos, el cáncer de colon es el tercero en incidencia luego del cáncer de mama y del cáncer de próstata, y el segundo de mayor mortalidad luego del cáncer de pulmón, con más de 7.000 fallecimientos anuales. En la Argentina surgen 13.500 nuevos casos cada año, de los cuales aproximadamente 7.200 son hombres y 6.300 mujeres.¹² Es poco frecuente que el cáncer colorrectal se presente como FOD; la probabilidad de que esto ocurra se calcula en menos del 1% de todas las causas de FOD. Se ha propuesto que la causa de fiebre en estos pacientes podría deberse a la traslocación bacteriana secundaria a la rotura de la barrera mucosa digestiva.¹³

En el caso de nuestra paciente, el tiempo transcurrido entre la timectomía y las primeras manifestaciones de la inmunodeficiencia fueron 12 años, cuando en la mayoría de las series comunicadas se describe de 5 años. Coincidentemente con la bibliografía médica consultada en nuestro caso se han comprobado infecciones por *Giardia lamblia*, *Candida spp*, *Cryptosporidium* y herpes *simplex* como gérmenes oportunistas e infecciones respiratorias recurrentes por *Streptococcus pneumoniae*. No hemos hallado asociaciones descritas de cáncer de colon y síndrome de Good, sin embargo, consideramos que en un paciente inmunodeficiente que presenta síndrome de impregnación y diarrea crónica debe considerarse al cáncer colorrectal como diagnóstico diferencial.

Bibliografía

1. Petersdorf R, Beeson P. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1961;40(2):1-30.
2. Durack D, Street A. Fever of unknown origin: reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis* 1991;11:35-51.
3. McGregor AC, Moore DA. Infectious causes of fever of unknown origin. *Clin Med (Lond)*. 2015 Jun;15(3):285-287.
4. Real Delor R, Fridman D, Alessandro V. Abordaje clínico de adultos con fiebre prolongada. *Rev Med La Paz* 2016;22(2):18-28.
5. Carretero Aníbarro M, Garcés Sotielos M, García González F, Marcos Durantéz M, Alonso Gil L, Pérez Giménez R, Blanco Carmona J, Juste Picón S. Inmunodeficiencia con timoma (Síndrome de Good). A propósito de un caso. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin*. 1998;13(1):33-36.
6. Puebla Maestu A, Martín Lorente JL, Arias García L, Sáez-Royuela F, Gento Pena E, Pérez Álvarez JC, et al. Good's syndrome and chronic diarrhea. *Gastroenterol Hepatol* 2003;26:245-7.
7. Rosales Castillo A, Aguilar Jaldo M, López González Gila J. Inmunodeficiencia y timoma: una rara asociación. *Medicina Clínica Práctica* 2021;4:1-2.
8. Herrera Sánchez D, León Pedroza J, Vargas Camaño M, Castrejón Vázquez M. Síndrome de Good. Reporte de un caso. *Rev Alerg Mex* 2017;64(2):235-240.
9. Rawat A, Dhir V, Gupta A. Good's syndrome presenting with recurrent giardiasis. *J Clin Immunol*. 2014;34(7):751.
10. Ternavasio de la Vega H, Velasco Tirado V, Pozo-Rosado V, Soler-Fernández MF, Pérez Andrés M. Persistence of immunological alterations after thymectomy in Good's syndrome: A clue to its pathogenesis. *Cytometry Part B* 2011;80B:339-342.
11. O´Farril Romanillos P, Herrera Sánchez D, Hernández Fernández C, López Rocha E. Inmunodeficiencia común variable en adultos. *Rev Alerg Mex* 2017;64(4):452-462.
12. Instituto Nacional del Cáncer, Ministerio de Salud de la Nación (2012): Diagnóstico situacional del cáncer colorrectal en Argentina. Organización, cobertura y calidad de las acciones de prevención y control. Propuesta de programa. Año 2012. Disponible online en: www.msal.gov.ar
13. Fernández Guerrero M, Jiménez Rodríguez A, de Julián Jiménez A, de Górgolas Hernández Mora M, González Cajigal R. Fiebre recurrente como primera manifestación del cáncer de colon. *Rev Clin Esp* 2002;202(11):592-595.