

Síndrome febril asociado a sífilis y bacteriemia por Clostridium limosum

Diana L. Camacho, Claudia Pilar Botero, Otto A. Sussmann,
Juan Martín Gutiérrez, Carlos A. Álvarez · Bogotá, D.C.

Se informa el caso de un paciente masculino de 41 años con fiebre de origen desconocido (FOD) e insuficiencia aórtica, quien recibió dos ciclos independientes de antibiótico con persistencia de su cuadro febril, y a quien luego de múltiples estudios intrahospitalarios, se le diagnosticó bacteriemia por *Clostridium limosum* y sífilis latente versus tardía. Los estudios realizados no evidenciaron la presencia de enfermedad del tejido conectivo ni procesos tumorales. Las bacteriemias por gérmenes del género *Clostridium* no son comunes y cuando se presentan, se asocian con procesos neoplásicos, especialmente de colon. Las infecciones por *C. limosum* son aún más raras; en la literatura sólo se ha informado en cuatro casos (tres humanos y un animal), y en ninguno se ha relacionado con FOD. Por otra parte, aunque la sífilis era una causa frecuente de FOD, actualmente es poco común por la facilidad en su diagnóstico. En este caso no fue posible determinar cuál de los dos diagnósticos fue el origen de la FOD, ya que se inició tratamiento simultáneamente para ambos con resolución clínica. En conclusión, en este caso se presenta una posible nueva causa de FOD: bacteriemia por *C. limosum*, y se recuerda a la sífilis como uno de los posibles diagnósticos diferenciales de FOD (*Acta Med Colomb* 2002; 27: 429-432).

Palabras clave: fiebre de origen desconocido, bacteriemia, *Clostridium limosum*, síndrome febril, sífilis.

Presentación de un caso

Un hombre de 41 años, consultó al Hospital Universitario San Ignacio (HUSI) por fiebre y malestar general. El paciente se encontraba asintomático hasta tres meses antes de su ingreso, cuando comenzó a presentar fiebre de predominio vespéral asociada a escalofríos, malestar general, odinofagia, astenia, adinamia y pérdida de aproximadamente dos kilogramos de peso. Dos meses antes había consultado a otro centro donde se le formularon dos ciclos independientes de antibióticos (primero amoxicilina y luego cefalexina), obteniendo mejoría de la sintomatología durante el tratamiento pero reapareciendo al terminar. Debido al hallazgo de un soplo cardíaco, se le realizó un ecocardiograma transtorácico en el que se encontró una insuficiencia aórtica grado III, con fracción de eyección del 65%, sin otras alteraciones.

El paciente era casado, trabajaba en una bomba de gasolina y no había viajado fuera de Bogotá en los últimos dos años. Como antecedentes importantes, era fumador de diez paquetes año, consumía bebidas alcohólicas ocasionalmente y cinco años antes, había sido tratado para una condilomatosis peneana, época hasta la cual tuvo relaciones sexuales con mujeres sin protección. No había sido intervenido quirúrgicamente, ni tenía historia de alergias.

No había antecedentes de erupción cutánea, cefalea, diarrea ni síntomas respiratorios.

Al momento de su ingreso al HUSI, persistía con picos febriles de 39° C, de aparición vespéral, asociados con escalofríos. Su frecuencia cardíaca era normal pero alcanzaba los 100 latidos por minuto con la fiebre, su frecuencia respiratoria y tensión arterial eran normales. Al examen físico presentaba además inyección conjuntival leve, orofaringe eritematosa y una adenomegalia cervical única (submaxilar izquierda de un cm de diámetro, móvil, blanda y dolorosa); no se encontraron adenopatías axilares ni inguinales. La piel no presentaba lesiones. A la auscultación se encontró un soplo diastólico grado III/VI en foco aórtico y un murmullo vesicular conservado. El abdomen era blando, no doloroso y no se palpaban masas ni visceromegalias. Los genitales eran normales. Las extremidades no mostraban alteraciones y el examen neurológico era normal.

Dra. Diana L. Camacho: Médica Interna; Dra. Claudia Pilar Botero: Médica Internista, Unidad de Infectología, Departamento de Medicina Interna; Dr. Otto A. Sussmann P.: Profesor Asistente, Unidad de Infectología, Departamento de Medicina Interna; Dr. Juan Martín Gutiérrez: Profesor Titular, Departamento de Medicina Interna y Reumatología; Dr. Carlos A. Álvarez M: Instructor Asistente, Unidad de Infectología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, D.C.

Ante los hallazgos ecocardiográficos previos, se realizó un nuevo examen pero por vía transesofágica, que confirmó un prolapso severo de la válvula aórtica con insuficiencia grado III, hipertrofia concéntrica y dilatación del ventrículo izquierdo, con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) del 60%, sin presencia de vegetaciones valvulares. Tres hemocultivos mostraron crecimiento de bacilos gram positivos en maraña que fueron tipificados posteriormente como *C. limosum*. La velocidad de sedimentación y la proteína C reactiva estaban elevadas (28 mm/h y 7.3 mg/dl, respectivamente). Las pruebas de función hepática y renal, incluyendo el parcial de orina, fueron normales, lo mismo que la radiografía de tórax. Otros datos de laboratorio se muestran en las Tablas 1 y 2. La prueba de serología (VDRL) fue reactiva 1/8 diluciones, y el FTA-ABS fue positivo. La prueba de ELISA para VIH no fue reactiva. El estudio del líquido cefalorraquídeo fue normal (Tabla 3).

Tabla 1. Valores hematología.

	Ingreso	Una semana
Leucocitos	12600	10500
Neutrófilos	54%	63%
Linfocitos	20.8%	13%
Eosinófilos	17.5%	10%
Monocitos	6.1%	9%
Basófilos	1.5%	1%
Formas inmaduras	0	4%
Hemoglobina	15 g/dl	14.3 g/dl
Hematocrito	42.7%	43%
Plaquetas	249.000	234.000

Tabla 2. Otros paraclínicos.

Glicemia	135 mg/dl – 95 mg/dl
Amilasa	42 mg/dl
ACE	Negativo
APE	Negativo
C3-C4 Séricos	Normales
ANAS	Normales
MONOTEST (Ac heterófilos)	Negativo
ANTICARDIOLIPINAS Ig M	229 (<80) Positivo fuerte
ANTICARDIOLIPINAS IgG	72.5 (<80) Positivo moderado
ACE: Antígeno carcinoembrionario APE: Antígeno prostático específico ANAS: Anticuerpos antinucleares	

Tabla 3. Hallazgos líquido cefalorraquídeo.

Aspecto	Cristalino
Leucocitos	5 / ml
Hematíes	10 / ml
Glucosa	68 mg/dl (sérica: 95 mg/dl)
Proteínas	28 mg/dl
V.D.R.L.	No reactivo
ANAs	Dentro de límites normales
C3-C4 LCR	Dentro de límites normales

Debido a la baja frecuencia de *C. limosum* como germen causal de síndrome febril y considerándolo más como un contaminante, se decidió repetir los hemocultivos cuatro días después, obteniendo el mismo resultado. Dada la asociación entre las bacteriemias por *Clostridium* y la presencia de neoplasias, además del hallazgo previo de eosinofilia, se inició una búsqueda para descartar la presencia de una neoplasia (1-4).

Dadas las características benignas de la adenopatía cervical, y el hecho de no encontrar adenomegalias en otros sitios, no se consideró relevante tomar biopsia de esta lesión. La tomografía de abdomen y la colonoscopia fueron normales. La médula ósea tenía celularidad del 50%, con maduración adecuada de las tres líneas, megacariocitos normales y ausencia de signos de linfoma. El perfil inmunológico fue normal, excepto por las anticardiolipinas que fueron positivas, particularmente la IgM.

Después de estos análisis se llegó a la conclusión que el cuadro correspondía a un síndrome febril prolongado secundario a bacteriemia por *C. limosum*, asociada a sífilis latente versus tardía; se manejó con clindamicina 600 mg IV cada ocho horas por 10 días y penicilina benzatínica 2'400.000 unidades intramusculares por tres semanas, con lo que resolvió completamente la sintomatología. El paciente fue dado de alta y se continuó su control por consulta externa sin referir nuevos episodios.

Análisis

Actualmente sigue vigente la afirmación de John Hilton (1608-1674): "La fiebre es para la medicina una eterna deshonra" y principalmente la fiebre de origen desconocido (FOD), ya que a pesar de los avances tecnológicos, todavía hay un 10% sin determinar, considerándose "una piedra en el zapato de los médicos" (1, 2). La FOD es definida como una temperatura mayor de 38.3°C que dura más de tres semanas, y sin ningún hallazgo diagnóstico luego de una semana de búsqueda intensa e inteligente (5).

Este caso cumplió estos criterios, pues el paciente presentó picos de 39 °C en múltiples ocasiones, por tres meses, tiempo durante el cual fue estudiado, y finalmente se tuvieron dos posibles causas de fiebre cambiándose el diagnóstico por fiebre prolongada secundaria a sífilis latente versus terciaria o tardía, y/o bacteriemia por *C. limosum*.

En el enfoque diagnóstico de un caso de FOD, se deben tener en cuenta las principales causas de éste y asociarlo a los hallazgos positivos en la historia clínica y el examen físico. Es básico un adecuado interrogatorio y un examen físico exhaustivo, con lo cual se obtienen pistas importantes para obtener el diagnóstico (1-3). De esta manera se evita una búsqueda errática, costosa y poco efectiva, dado el gran número de etiologías posibles (infecciosas, enfermedades del tejido conectivo y neoplasias).

Las infecciones siguen siendo la principal causa de fiebre (30%); de éstas los abscesos intraabdominales e intrapélvicos, las endocarditis, infecciones por micobacterias -particular-

mente la tuberculosis extrapulmonar-, hongos, virus y las osteomielitis, son las más relevantes (1,2, 6). Teniendo en cuenta lo anterior, en conjunto con los hallazgos físicos, se pensó como causa inicial en este caso una endocarditis subaguda, que fue descartada con un ecocardiograma transesofágico (mayor sensibilidad -90%- para este diagnóstico), asociado con hemocultivos en los que creció un germen poco común (*C. limosum*) (6, 7). Actualmente, las endocarditis han disminuido su importancia como causa de FOD gracias a los avances en las técnicas de hemocultivos, con las que se identifica un mayor número de agentes atípicos (5).

Con los factores de riesgo de este paciente, era obligatorio descartar enfermedades de transmisión sexual, considerando el aumento en la incidencia de éstas, primordialmente infección por VIH y otras como la sífilis causada por el *Treponema pallidum* (1, 2, 5, 8), la cual fue confirmada en este caso. Aunque la sífilis es una causa rara de FOD, por su facilidad en el diagnóstico, siempre se debe tener presente en el flujograma diagnóstico. La sífilis es considerada "la gran simuladora" por las múltiples manifestaciones que puede presentar en cada estado de la enfermedad. La infección por el *T. pallidum* tiene un largo curso de diseminación que se divide en cuatro etapas, sífilis primaria cuya lesión típica es el chancro; sífilis secundaria con manifestaciones difusas dadas por brotes cutáneos, fiebre, cefalea, malestar, anorexia, adenopatías difusas; un estadio latente o sífilis latente, donde la persona es asintomática y el diagnóstico es incidental por pruebas serológicas; y la sífilis terciaria o tardía, donde hay compromiso del sistema nervioso central, cardiovascular y/o la presencia de gomas sifilíticas (8, 9).

En este caso la infección sifilítica se consideró como una posible causa del cuadro febril y teniendo en cuenta la presencia de la insuficiencia aórtica, se sospechó una sífilis tardía sin neurosífilis (VDRL no reactiva en líquido cefalorraquídeo) más que una latente, ya que el compromiso cardiovascular es una de sus manifestaciones, aunque para confirmar este diagnóstico, habría sido necesario un estudio invasivo de la lesión aórtica, lo que obviamente no se realizó ya que no tenía repercusión en la conducta terapéutica (8).

El estudio Rozan, uno de los más grandes, con 382 autopsias y realizado en los años 1917 a 1941, mostró que el 39% de los casos correspondía a sífilis tardías de las cuales 83% eran cardiovasculares, 9% gomas y 8% neurológicas; las complicaciones aparecían principalmente en hombres, y el compromiso cardiovascular era más en la raza negra, mientras que el neurológico era más en raza blanca (9).

Las neoplasias son consideradas como la segunda causa de FOD (25%), de las cuales los linfomas, las leucemias, el cáncer de colon y del sistema nervioso central, desempeñan un papel importante (1, 2). En los últimos años éstas han aumentado principalmente en personas de mayor edad. En

este caso se investigaron procesos neoplásicos, dada la presencia de una eosinofilia significativa y la bacteriemia por un anaerobio de la familia de los *Clostridium*, los cuales se han asociado con la presencia de este tipo de patologías en un importante porcentaje (3). Sin embargo, no fue posible establecer la causa de la bacteriemia por *Clostridium* a pesar de las pruebas realizadas y se descartaron procesos alérgicos, parasitarios o neoplásicos que explicaran la eosinofilia.

Según el estudio realizado por Rechner y colaboradores (entre 1990-1997), la incidencia de hemocultivos positivos para *Clostridium* en la población general es de 0.12% y en hospitalizados es de 0.03%, de los cuales los gérmenes más comúnmente tipificados son *C. perfringens* 21.7%, *C. septicum* 19.6%, *C. clostridiiforme* 15.2% *Clostridium spp.*, 13%. Las fuentes de estas bacteriemias son 26% de colon, 13% de pulmón, 11% desconocido, 9% de endometrio y anexos, 9% de tracto biliar, 4% de úlceras de presión y 17% de otros sitios.

Las condiciones relacionadas con bacteriemia por *Clostridium* son: clasificación de ASA -índice de riesgo cardiovascular de la Sociedad Americana de Anestesiología- mayor de 3 (84%), mayores de 65 años (67%), diabetes mellitus (28,3%), estar en tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia (21%), neutropenia (13%), malignidad (47.8%) principalmente leucemias, linfomas, mielomas, colon, seno, pulmón, laringe, vejiga, próstata, endometrio, ovario y piel (3).

El crecimiento inicial de *C. limosum* en los hemocultivos fue interpretado como contaminación, porque es muy rara la presencia de este microorganismo. Existe en la literatura muy poca información sobre este germen; se conocen algunos reportes de casos de bacteriemias en animales y algunos humanos. Clark DM, en 1986 reportó un caso de peritonitis recurrente por *C. limosum* en un perro con un tumor linfático (4). Shibuya en 1994 reportó un caso de gangrena gaseosa por *C. limosum* a partir de una úlcera sacra por presión, en una mujer de 56 años con síndrome de inmovilización (10). Gordon, reportó el caso de un paciente con endocarditis en válvula aórtica protésica con aislamiento de *C. limosum* tanto en material resecado como en hemocultivo, asociado a *Pseudallescheria boydii* (11).

La tercera causa de FOD son las enfermedades del colágeno y reumatológicas, que corresponden al 15%. La enfermedad de Still es la más común seguida por la arteritis de células gigantes en especial en mayores de 65 años. En este paciente fueron descartados este tipo de patologías, a pesar de la presencia de anticuerpos anticardiolipinas positivos que se consideraron falsos positivos por estar cursando con una infección treponémica (4, 5). Otros grupos etiológicos de FOD corresponden a las enfermedades granulomatosas (10%), causas misceláneas (20%), y de diagnóstico desconocido (10%) (1, 2, 5).

Las manifestaciones atípicas de la FOD son más frecuentes en pacientes que han venido recibiendo cursos

subóptimos de antibióticos (8). Hay que tener en cuenta que este paciente recibió varios ciclos antibióticos, lo cual puede haber modificado el cuadro clínico de esta patología.

Summary

A case of a 41 years old male with fever of unknown origin (FUO) and aortic insufficiency is reported. He received two independent antibiotic treatments with persistence of the fever. A bacteremia by *Clostridium limosum* and a latent vs. late syphilis was confirmed in this patient. Connective tissue diseases and neoplasia were discarded.

Bacteremia by *Clostridia* are unusual and if present, they are frequently associated to colonic neoplasia. Infections with *C. limosum* are extremely rare.

There are only four cases reported in the literature (three in humans, one in an animal) and non of them was related to FUO.

Syphilis has been considered as an usual cause of FUO, nevertheless it is easily diagnosed earlier than the appearance of fever.

In the reported case, it was impossible to establish which agent caused the FUO, because of the successful simultaneous treatment given.

Key-words: fever of unknown origin, bacteremia, *Clostridium limosum*, syphilis.

Referencias

1. **Douglas AH. MD, Daniel OH. MD:** Fever of Unknown Origin. *Current Practice of Medicine* 1999, 2: 509-516.
2. **Hirschmann JV. MD:** Fever of Unknown Origin in Adults. *Clinical Infectious Diseases* 1997, 24: 291-300.
3. **Rechner PM. MD, Agger WA. MD:** Clinical Features of Clostridial Bacteremia: A Review from a Rural Area. *Clinical Infectious Diseases* 2001, 33: 349-353.
4. **Clark DM:** Clostridial peritonitis associated with a mast cell tumor in dog. *J Am Vet Med Assoc* 1986; 188: 188-190.
5. **Molina-Gamboa J, Rivera-Morales I, Camacho-Mezquita E, Ponce-de-León S.** The changing spectrum of fever unknown origin: Trends and comparison with previous series at the Salvador Subirán National Institute of Nutrition. *Rev Invest Clin* 1994; 46:177-185.
6. **Bernard K, Cooper Ch, Johnson W:** Prevalence of Anaerobes Referred to the Canadian National Reference Centre from 1984-1996. *Clinical Infectious Diseases* 1997; 25 (Suppl2): S241-S243.
7. **Jousimies, Somer:** Recently Described Anaerobes. *Clinical Infectious Diseases* 1997; 25 (Suppl2):S84-S85.
8. **Mandell:** Syphilis. *Infectious Diseases* 2000: 1.
9. **Hicks, ChB. MD:** Pathophysiology and natural history of syphilis. *UpToDate* 2000; 8:1.
10. **Shibuya H:** Gas gangrene following sacral pressure sores. *J Dermatol* 1994, 21: 518-523.
11. **Gordon G:** Case report: prosthetic valve endocarditis caused by *Pseudallescheria boydii* and *Clostridium limosum*. *Mycopathologia* 1985, 89: 129-134.