

## Fiebre de origen desconocido: presentación atípica de enfermedad de Parkinson

Clara Marín-Barbancho<sup>1</sup> , Rebeca García-Caballero<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Atención Primaria, Centro de Salud V Centenario, San Sebastián de los Reyes, Madrid, España

<sup>2</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid, España

Recibido: 13/08/2023

Aceptado: 14/10/2023

En línea: 31/12/2023

**Citar como:** Marín-Barbancho Clara, García-Caballero Rebeca. Fiebre de origen desconocido: presentación atípica de enfermedad de Parkinson. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2023 (diciembre); 8(3): 123-125. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a8n3a5>.

**Cite this as:** Marín-Barbancho Clara, García-Caballero Rebeca. *Fever of unknown origin: atypical presentation of Parkinson's disease.* Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2023 (December); 8(3): 123-125. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a8n3a5>.

Autor para correspondencia: Clara Marín-Barbancho. [cmbarbancho@gmail.com](mailto:cmbarbancho@gmail.com)

### Palabras clave

- ▷ Fiebre de origen desconocido
- ▷ Disautonomía
- ▷ Parkinsonismos
- ▷ Levodopa

### Resumen

Presentamos una paciente de 74 años que ingresa para estudio de fiebre y deterioro del estado general. Las pruebas complementarias enfocadas al diagnóstico diferencial de fiebre de origen desconocido fueron negativas. Dado el progresivo empeoramiento neurológico con bradipsiquia, bradilalia, mutismo, rigidez y de los síntomas de disautonomía severa, se realizó un ensayo de provocación con levodopa ante la sospecha de parkinsonismo. La evolución de la paciente tras el tratamiento fue muy favorable, con desaparición de la fiebre, los síntomas neurológicos y de disautonomía.

### Keywords

- ▷ *Fever of unknown origin*
- ▷ *Primary dysautonomias*
- ▷ *Parkinsonian disorders*
- ▷ *Levodopa*

### Abstract

*We present a 74-year-old female patient who was admitted to the hospital for evaluation of fever and deterioration of her general condition. Complementary tests focused on the differential diagnosis of fever of unknown origin were negative. Given the progressive neurological worsening with bradypsychia, bradylalia, mutism, rigidity, and symptoms of severe dysautonomia, a provocation test with levodopa was performed on suspicion of parkinsonism. The patient's evolution after treatment was very favorable, with disappearance of the fever, the neurological and other dysautonomia symptoms.*

### Puntos destacados

- ▷ La disautonomía asociada a una enfermedad de Parkinson evolucionada y sin tratamiento puede ser causa de fiebre de origen desconocido (FOD).
- ▷ El ensayo terapéutico con levodopa condujo a la resolución del cuadro neurológico y de disautonomía de nuestra paciente.

## Introducción

La fiebre de origen desconocido (FOD) constituye uno de los grandes desafíos diagnósticos en medicina. Se han planteado diversas definiciones para esta entidad, que comparten la ausencia de una causa identificada de fiebre a pesar de un estudio razonable, hospitalario o ambulatorio, y su persistencia durante un tiempo suficiente para descartar que la fiebre sea autolimitada<sup>1</sup>. No existe un algoritmo diagnóstico estándar para el paciente con FOD<sup>2</sup>, lo que complica significativamente su manejo clínico.

## Caso clínico

### Antecedentes

Mujer de 74 años, natural de Rumanía, en España desde hace 16 años. Presentaba antecedentes de hipertensión arterial con cardiopatía hipertensiva,

diabetes mellitus tipo 2 y dislipemia, con estenosis aórtica. Se encontraba en estudio por Neurología por presentar un síndrome acinético, temblor farmacológico y posible pseudodemencia depresiva. La paciente recibía tratamiento con telmisartán, metformina, rosuvastatina, sertralina, trazodona y quetiapina. Era sem independiente para las actividades básicas de la vida diaria y vivía con su marido en una vivienda con animales de granja (gallinas, conejos, perros).

### Enfermedad actual

La paciente consultó por fiebre de hasta 38°C de varios días de evolución, y deterioro progresivo de su estado general y neurológico en los últimos meses. Había tenido cambios recientes en su medicación por mal control (se retiró hidroclorotiazida por hipotensión; se duplicó dosis de sertralina y se añadió quetiapina por mayor deterioro neurológico). En la anamnesis dirigida refería diarrea, orina oscura y dolor abdominal sin síndrome miccional. El mismo día de su ingreso en Urgencias acudió su marido por fiebre, dolor abdominal y vómitos.

### Exploración física

En Urgencias presentaba temperatura de 37,5°C, tensión arterial de 170/72 mmHg, con frecuencia cardiaca y saturación de oxígeno normales. Auscultación cardiopulmonar rítmica con soplo sistólico aórtico y murmullo vesicular conservado. Abdomen normal. A la exploración neurológica estaba consciente

y bradipsíquica, con pupilas isocóricas normorreactivas y reflejos osteotendinosos no exaltados, sin otra focalidad neurológica.

## Pruebas complementarias

Análiticamente destacaba leucocitosis:  $12,8 \times 10^3 \mu\text{L}$  (3,6-10,5) con neutrofilia  $10,9 \times 10^3 \mu\text{L}$  (1,5-7,7) y proteína C reactiva normal. Resto de la analítica sin alteraciones.

## Evolución

La paciente y su marido ingresaron para completar estudio.

Durante el ingreso, el marido fue diagnosticado de leishmaniasis visceral, fue tratado con anfotericina B y dado de alta con excelente evolución.

En el caso de la paciente, un panel extenso de serologías de virus, bacterias y parásitos resultó negativo. Los cultivos de sangre, orina, heces y líquido cefalorraquídeo fueron negativos. El perfil autoinmune fue normal. El inmunofenotipo de médula ósea, frotis de sangre, proteinograma, metales, creatinfosfoquinasa sérica (CPK) y electroencefalograma no mostraron alteraciones. Las pruebas de imagen realizadas escalonadamente (radiografías de tórax y abdomen, ecocardiograma transtorácico, tomografía axial computarizada (TAC) total,  $^{18}\text{F}$ -Fluorcolina-Tomografía de Emisión de Positrones (PET)-TAC, resonancia magnética cerebral, gastroscopia y colonoscopia) no mostraron alteraciones significativas, salvo una marcada dilatación de asas secundarias a íleo paralítico (figura 1), que obligó a instaurar nutrición parenteral periférica.

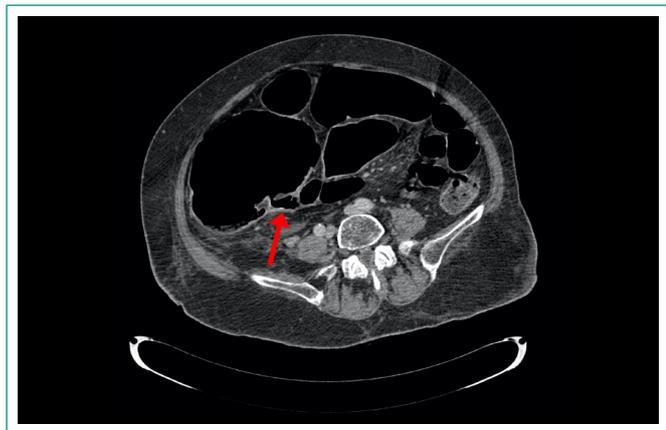


Figura 1.

Durante el ingreso, la paciente presentó un deterioro neurológico progresivo con bradipsiquia, bradilalia, mutismo y rigidez generalizada, volviéndose totalmente dependiente. La fiebre fue empeorando, haciéndose refractaria a cualquier medida farmacológica y física. La paciente ingresó en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) durante 72 horas por bajo nivel de consciencia, aumento de rigidez y fiebre refractaria de hasta  $39^\circ\text{C}$ . En la UCI se retiraron los neurolepticos y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), tras lo cual permaneció afebril y mejoraron la rigidez y el nivel de consciencia.

Fue dada de alta a planta con sospecha de síndrome neuroléptico maligno (SNM) *versus* síndrome serotoninérgico. A las 72 horas del alta en UCI comienza de nuevo con fiebre refractaria, bajo nivel de consciencia y baches hipotensivos de hasta  $73/53$  mmHg. Dada la disautonomía severa (fiebre, hipotensión, íleo paralítico) y deterioro neurológico progresivo, se sospechó una enfermedad de Parkinson evolucionada *versus* parkinsonismos atípicos como la atrofia multisistémica (AMS), la parálisis supranuclear progresiva (PSP) o la demencia de cuerpos de Lewy (DCL).

Para confirmar la sospecha diagnóstica, se realizó un ensayo terapéutico con levodopa, presentando una rápida mejoría de los síntomas neurológicos, desapareciendo por completo la rigidez y manteniendo una conversación fluida. Se resolvieron también los síntomas de disautonomía, permaneciendo por primera vez en un mes afebril, con normotensión arterial y recuperando el tránsito intestinal.

## Diagnóstico

Enfermedad de Parkinson avanzada sin tratamiento previo con disautonomía severa (fiebre, hipotensión, íleo paralítico).

## Discusión

Las alteraciones de la termorregulación en la disautonomía severa de la enfermedad de Parkinson son una causa excepcional de FOD.

El inicio del cuadro, coincidiendo con el diagnóstico de su marido, hizo pensar en un proceso infeccioso o de toxicidad ambiental como primera posibilidad.

El desarrollo de síntomas neurológicos y la gravedad de los mismos, junto con la negatividad de las pruebas complementarias, hicieron que se plantease un segundo diagnóstico diferencial de síndrome neuroléptico maligno (SNM), síndrome serotoninérgico, catatonía maligna o síndrome de parkinsonismo-hiperpirexia. El diagnóstico de estas cuatro entidades es clínico, compartiendo hipertermia, disautonomía, rigidez muscular, cambios en el estado mental y CPK elevada.

El SNM se asocia al uso de antipsicóticos, que la paciente tomaba de forma crónica, y se habían mantenido durante el ingreso. Puede producirse por una única dosis o tras tratamiento a largo plazo durante años<sup>3</sup>.

El síndrome serotoninérgico es causado por el uso de ISRS que la paciente también recibía. Las características propias de esta entidad son la hiperreflexia, mioclonías y ataxia, además de náuseas, vómitos y diarrea. Este síndrome comienza dentro de las 24 horas posteriores a un aumento de dosis de un agente serotoninérgico, la adición de otro agente serotoninérgico o una sobredosis<sup>4</sup>.

La catatonía maligna comparte muchas características con el SNM, pero predominan las posturas distónicas y los movimientos estereotipados sobre la rigidez. Suele haber un pródromo conductual que se caracteriza por psicosis y agitación<sup>5</sup>, que nuestra paciente no presentó.

El síndrome de parkinsonismo-hiperpirexia, también conocido como síndrome neuroléptico maligno-*like*, se desencadena por cambios en la medicación antiparkinsoniana<sup>6</sup>, que la paciente no tomaba.

Se valoraron el SNM y el síndrome serotoninérgico como principales posibilidades diagnósticas, aunque sin cumplir todas las características (sin hiperreflexia, CPK normal), dado que no son necesarias todas ellas para su diagnóstico. Sin embargo, dada la recaída clínica tras la retirada de estos fármacos, con empeoramiento neurológico y disautonomía severa, se descartaron y se planteó un nuevo diagnóstico diferencial entre los siguientes síndromes parkinsonianos: enfermedad de Parkinson (EP), AMS, DCL y PSP. Los cuatro comparten clínica de rigidez, bradicinesia, inestabilidad y temblor. Además, las sinucleinopatías (EP, AMS, DCL) comparten la presencia de disfunción autonómica<sup>7</sup>.

Ante un caso de diagnóstico incierto entre estas cuatro entidades o limitación de la calidad de vida, está indicado un ensayo terapéutico con levodopa con fines diagnósticos y terapéuticos. Consiste en una evaluación de los síntomas parkinsonianos utilizando la puntuación motora de la escala

## Bibliografía

MDS-UPDRS (parte III) antes y después de la administración del fármaco. Se considera una respuesta positiva cuando existe mejoría de la puntuación superior a un 15-30%. En el caso de encontrarnos ante una EP, la respuesta será significativa. La respuesta será nula o reducida ante alguna de las otras tres entidades<sup>8</sup>.

En el caso presentado, se obtuvo una mejoría en la escala superior al 30% en las primeras 24 horas tras la administración de la levodopa, lo que permitió diagnosticar a la paciente de una enfermedad de Parkinson evolucionada.

## Conclusiones

El cuadro de FOD supone un reto dentro de la Medicina Interna, dada la variedad de entidades que abarca. Aunque su frecuencia sea menor, no debemos perder de vista las disautonomías severas, como la presentada en la enfermedad de Parkinson avanzada, a la hora de establecer el diagnóstico, dado que existe un tratamiento eficaz.

## Financiación

El presente trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Las autoras declaran carecer de conflicto de intereses.

1. Haidar G, Singh N. Fever of unknown origin. *N Engl J Med*. 2022; 386(5): 463–477. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmra2111003> (último acceso oct. 2023).
2. Cunha BA, Lortholary O, Cunha CB. Fever of unknown origin: a clinical approach. *Am J Med*. 2015; 128(10): 1138.e1-1138.e15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.06.001> (último acceso oct. 2023).
3. Strawn JR, Keck PE, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 2007; 164(6): 870–876. doi: <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.6.870> (último acceso oct. 2023).
4. Volpi-Abadie J, Kaye AM, Kaye AD. Serotonin syndrome. *Ochsner J*. 2013; 13(4): 533-540. Accesible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3865832/> (último acceso oct. 2023).
5. Castillo E, Rubin RT, Holsboer-Trachsler E. Clinical differentiation between lethal catatonia and neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 1989; 146(3): 324–328. doi: <https://doi-org/10.1176/ajp.146.3.324> (último acceso oct. 2023).
6. Newman, EJ, Grosset, DG, Kennedy, PGE. The Parkinsonism-hyperpyrexia syndrome. *Neurocrit Care*. 2009; 10: 136–140. doi: <https://doi.org/10.1007/s12028-008-9125-4> (último acceso oct. 2023).
7. Mendoza-Velásquez JJ, Flores-Vázquez JF, Barrón-Velázquez E, Sosa-Ortiz AL, Illigens B-MW, Siepmann T. Autonomic dysfunction in  $\alpha$ -synucleinopathies. *Front Neurol*. 2019; 10: 363. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00363> (último acceso oct. 2023).
8. Rossi P, Colosimo C, Moro E, Tonali P, Albanese A. Acute challenge with apomorphine and levodopa in Parkinsonism. *Eur Neurol*. 2000; 43(2): 95–101. doi: <https://doi.org/10.1159/000008142> (último acceso oct. 2023).