



Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1^o Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario
Rosario - Santa Fe - República Argentina

Publicación Original

Enfermedad de Still del adulto Presentación de un caso clínico y revisión del tema

Coloccini RA, Jorfen M, Miljevic JN.

Servicio de Clínica Médica - Hospital J. B. Alberdi - Rosario - Santa Fe - Argentina

Introducción:

La enfermedad de Still del adulto (ESA) es un trastorno inflamatorio sistémico caracterizado clínicamente por la presentación cotidiana de fiebre alta en picos (únicos o múltiples), rash asalmonado evanescente, artralgias y compromiso multiorgánico. Bywaters la describió en 1971 al observar que la enfermedad de Still (variante sistémica de la artritis reumatoide juvenil observada hacia fines del siglo XIX) se presentaba en sujetos mayores a 16 años con las mismas características. Pese a los vastos avances logrados en el terreno de la fisiopatología y el diagnóstico de esta entidad, aun faltan trabajos que definan cual es el tratamiento óptimo.

Caso clínico:

Se presenta un caso de un paciente de 18 años de edad, de sexo femenino que acudió a nuestro servicio por cuadro de 20 días de evolución, caracterizado por fiebre en picos mayores a 39° C, con respuesta a medicación antitérmica. Presentaba además odinofagia intensa del mismo tiempo de evolución, mialgias en cintura escapular y artralgias que afectaban a ambos codos y muñecas. Setenta y dos horas previas a la consulta desarrolló un rash macular generalizado, eritematoso, escasamente pruriginoso, no descamativo, en tronco y región proximal de miembros, que desaparecía con la vitropresión y se exacerbaba en los períodos de mayor temperatura.

Al examen físico de ingreso se encontraba con buen estado general. Signos Vitales: TA: 120/75 mmHg, FC: 104 latidos por minuto, FR: 26 ciclos por minutos, T°: 37,3° C. En piel presentaba palidez generalizada con erupción eritematosa en tronco y miembros que desaparecía a la vitropresión. Sus conjuntivas eran pálidas. Presentaba adenopatías parotídeas dolorosas de aproximadamente dos centímetros bilaterales. A nivel cardíaco se hallaba un soplo sistólico polifocal de intensidad 3/6 sin irradiación. No se observaban signos

de sinovitis. El resto del examen físico no presentaba alteraciones.

Por sospecha de cuadro séptico sin foco evidente se instauró, durante el primer día de internación, tratamiento empírico con ceftriaxona por vía endovenosa el cual se sostuvo durante 4 días y fue suspendido por ausencia de respuesta y falta de aislamiento microbiológico.

Se solicitan laboratorios que demostraron los siguientes resultados (Ver tabla 1).

Tabla 1. Laboratorio	
Hematocrito: 28,8 %	Bilirrubina Total: 0,62 mg%
Hemoglobina: 9,5 gr%	TGO: 39 mUI/ml
Glóbulos Blancos: 19.300/mm ³	TGP: 21 mUI/ml
F. Leucocitaria (%): 1/86/0/0/12/1	FAL: 189 mUI/ml
Plaquetas: 308.000/mm ³	GGT: 52 mUI/ml
Reticulocitos relativos: 0,9 %	LDH: 810 mUI/ml
IDE: 13,6	TP: 12,9 seg.
Sideremia: 15 ug/ml	kPTT: 30 seg.
TIBC: 134 mg%	CPK: 22 mUI/ml
Saturación de transferrina: 11 %	FAN: No reactivo
Ferritina sérica: 7832 ng/ml	Factor reumatoideo: No reactivo
Glicemia: 97 mg%	VES: 75 mm/hr
Urea: 26 mg%	Proteína C Reactiva: 96 mg/L
Creatinina: 0,9 mg%	Calcemia: 8,7 mg%
Ionograma: 135 / 4,4 mEq/L	Albúmina: 3,83 g%

Serologías: ELISA HIV no reactivo; AgsHB no reactivo; ELISA AcVHC no reactivo; VDRL no reactivo; Monotest negativo; ASTO: 567 UI/ml; IgM CMV no reactivo; IgG anti VCA (VEB): 1/400; IgM anti VCA (VEB) no reactivo; Reacción de Huddleson no reactivo (B.P.A brucelosis no reactivo); Prueba rosa de bengala para brucelosis no reactivo; Reacción de Widal no reactivo; Chagas no reactivo; IgG e IgM Toxoplasmosis no reactivo; IgM Parvovirus B19 no reactivo.

Análisis microbiológico: Exudado de fauces: flora habitual; hemocultivos para gérmenes comunes (cuatro muestras): negativos; hemocultivo para hongos y micobacterias: negativo; aspirado de médula ósea: no se cultivan gérmenes; urocultivos x 2: negativos.

Estudios por imágenes: Radiografía de tórax frente y senos paranasales: sin alteraciones; Ecocardiograma 2D: normal. Ecografía abdominopelvíana: ligera hepatoesplenomegalia, ambos órganos de ecoestructura homogénea; T.A.C. de cráneo y cuello: evidenciaba adenopatías de pequeño tamaño en triángulo posterior, bilaterales; T.A.C. de tórax: normal; T.A.C. abdomen: esplenomegalia leve homogénea; T.A.C. de pelvis: normal.

Se interpretó como ESA mediante la aplicación de los criterios diagnósticos y la exclusión de enfermedades neoplásicas o infecciosas. Comenzó el tratamiento con aspirina 4 gramos diarios con la cual no se obtuvo respuesta. Se implementó entonces tratamiento con prednisona 0,5 mg/Kg/día, dosis que fue incrementada a 1 mg/Kg/día por resultar insuficiente y con la que se logró la remisión de los síntomas generales y normalización de los parámetros de laboratorio al cabo de 20 días.

Discusión:

La ESA es un trastorno inflamatorio de etiología desconocida, caracterizado por la aparición de fiebre alta en picos (únicos o múltiples) de presentación diaria, rash asalmonado evanescente, artritis y compromiso multiorgánico (1)(2)(3)(4).

En un trabajo realizado en Francia por Magadur-Joly y col.-(1995) establecen una incidencia de aproximadamente 1,6/1.000.000 casos/ año, con leve predominio en el sexo femenino (5) y en un 75% entre los 16 y 35 años (3).

Se la ha relacionado tanto con agentes ambientales, principalmente virales, como con una predisposición genética (1)(2).

El proceso inflamatorio se encuentra mediado por citoquinas como la interleuquina 1 (IL-1), interleuquina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) e interferón gamma (IFN gamma) entre otras (1)(2)(3). De Benedetti y col. hallaron grandes concentraciones de IL-6 en el líquido articular de articulaciones comprometidas (2)(3)(6). La IL-18 actuaría sinérgicamente con IL-12 promoviendo una fuerte activación de la respuesta Th-1 (7). Esta última se encuentra en niveles que son correlacionables con la actividad - severidad de la enfermedad y también con la aparición de daño hepatocelular (2)(3)(8)(9). Esto fue corroborado en el año 2002 cuando Sigiura T y col. publicaron su trabajo donde hallaron que el polimorfismo del gen que codifica la IL-18 es un factor de riesgo genético mayor para la ESA (10).

Dentro de las manifestaciones clínicas, la fiebre es la más frecuente: 95,7% de los pacientes (3). Si bien picos febriles mayores a 39°C acompañados de

exacerbación del resto de los síntomas son típicos, un 20% se presenta como fiebre persistente y la ESA es citada como la 2º o 3º causa más frecuente de fiebre de origen desconocido (FOD) en adultos jóvenes sanos de países desarrollados (1)(3), existiendo una relación directa entre su duración (mayor a 1 semana) y el aumento de la sensibilidad-especificidad (4).

El rash, quizás la manifestación más típica de ESA, clásicamente descrito como "asalmonado y evanescente" afecta en promedio al 75% de los pacientes con predominio en tronco y extremidades proximales. No es infrecuente la confusión con reacción alérgica cutánea a antibióticos (1)(3)(11).

Las artralgiyas de más de dos semanas de duración y mialgias son los principales síntomas musculoesqueléticos (4), asociadas ocasionalmente a inflamación sinovial. Suele ser oligoarticular o poliarticular y simétrico, más frecuentemente localizado en rodillas, tobillos, muñecas, codos y hombros. Appenzeller y col, en el sur de Brasil, observó que el 53,6% de los pacientes desarrollaban anquilosis del carpo, algo más de lo evidenciado en estudios previos (1)(3)(12).

La ESA puede simular un síndrome mononucleosiforme, con faringitis intensa no supurativa, adenopatías cervicales dolorosas y esplenomegalia. Esto sumado a la fiebre, leucocitosis y el rash cutáneo desvían la atención hacia enfermedades linfohemáticas malignas e infecciones sistémicas con marcado compromiso del sistema retículoendotelial (3)(13).

Las complicaciones cardiopulmonares de la enfermedad como la pleuritis (26,4%), pericarditis (23,8%), miocarditis, fibrosis pulmonar y síndrome de distress respiratorio del adulto, y otras más raras, como perforación de tabique nasal, se asocian a mala evolución y pronóstico sombrío (1)(3)(14)(15).

Dos complicaciones por su severidad y rareza merecen mención: 1- El síndrome hemofagocítico donde las cifras absolutas de ferritina se relacionan directamente con la posibilidad de desarrollarla (1)(3)(16). 2- El Síndrome de Miller Fisher (variante del síndrome de Guillain Barré) (17).

La publicación de casos de linfoma posterior al diagnóstico de ESA, lleva a poner especial atención en esta entidad, tanto en el momento del diagnóstico, como durante su seguimiento y ante cualquier evidencia de supuesta recaída (18).

Las determinaciones analíticas adquieren elevada relevancia para la sospecha y diagnóstico de esta entidad. Más del 50% presenta, anemia de enfermedades crónicas, leucocitosis mayor a 15.000/mm³ con marcada neutrofilia con desviación a la izquierda, y trombocitosis reactiva. La velocidad de eritrosedimentación y la proteína C reactiva están elevadas en prácticamente todos los casos. El factor

antinuclear y reumatoideo son negativos en casi todos los casos y no se encuentra hipocomplementemia. La elevación ligera de las enzimas hepáticas es otro hallazgo frecuente, siendo probable encontrar cifras compatibles con necrosis hepatocelular.

Rol de la ferritina en el diagnóstico de ESA: Se han publicado casos con cifras tan altas como 250.000 ng/ml. La sensibilidad puede alcanzar hasta el 100%, pero la especificidad, ronda el 40%. (1)(3)(14)(19). Su fracción glicosilada es el marcador de mayor especificidad cuando esta es inferior al 20% (hasta 93%) (3)(14)(19).

Yamaguchi y col. crearon los criterios diagnósticos que poseen una sensibilidad del 96,2 % y una especificidad del 92,1 %. Constan de 4 criterios mayores y 4 menores y exige la exclusión de enfermedades como infecciones agudas (VEB, CMV, Parvovirus B19, etc.), neoplasias hematológicas (linfomas, leucemias) y colagenopatías (artritis reumatoide, panarteritis nodosa, etc.) (Tabla 2). Con 5, al menos 2 mayores, más la exclusión de otras enfermedades se establece el diagnóstico. (1)(2)(3)(4)(20).

Tabla 2. Criterios de Yamaguchi (1992) Sensibilidad 96,2% - Especificidad 92,1%	
Mayores	
Fiebre en picos $\geq 39^{\circ}\text{C}$ más de una semana	
Artralgias/artritis más de 2 semanas	
Leucocitosis mayor a 10.000 con más de 80% de PMN	
Rash cutáneo típico	
Menores	
Linfadenopatía con esplenomegalia	
Elevación de transaminasas y/o LDH	
Odinofagia	
Seronegatividad para FAN y FR	

Tabla 2. Modificado de Yamaguchi y col. (4)

En el año 2002, Fautrel y col. publicaron un nuevo set de criterios que incluyó la determinación de la fracción glicosilada de la ferritina. Los mismos propusieron 8 criterios diagnósticos, 6 mayores y 2 menores (ver Tabla 3). Con 4 criterios mayores o 3 mayores y 2 menores se llega a una sensibilidad de 80,6% y una especificidad del 98,5% en el diagnóstico de ESA. Este aumento en la especificidad es suficiente, según los investigadores, para eliminar la necesidad de excluir otras enfermedades a la hora de certificar el diagnóstico de la ESA (1)(3)(20).

Tabla 3. Criterios de Fautrel (2002) Sensibilidad 80,6% - Especificidad 98,5%	
Mayores	
Fiebre en picos mayor de 39°C .	
Artralgia.	
Rash evanescente.	
Odinofagia.	
Más de 80% de PMN en el hemograma.	
Ferritina glicosilada inferior al 20%.	
Menores	
Rash maculopapular.	
Leucocitosis mayor a 10.000/mm ³	

Tabla 3. Modificado de Fautrel y col. (20)

Pese a lo expuesto, hay amplio consenso en que son necesarios nuevos estudios con una muestra mayor para validar estos datos por lo que la ESA continúa siendo un diagnóstico de exclusión (3)(21)(22).

Se reconocen 3 variantes de curso clínico con similar incidencia: autolimitada o monocíclica, intermitente o policíclica y crónica. En la primera de ellas se logra la remisión completa en un promedio de 9 meses a un año sin otro episodio durante el resto de la vida. En la variante intermitente los pacientes experimentan los síntomas seguidos de remisión completa, aunque los episodios se repiten a intervalos variables con menor intensidad. En la crónica hay alta incidencia de destrucción irreversible e invalidez.

Dada la baja prevalencia e incidencia de ESA no hay trabajos con número suficiente de pacientes que permitan definir cual es el tratamiento óptimo; sin embargo, basándose en case reports, serie de casos, metaanálisis y algunos pequeños trabajos acerca de la eficacia de las drogas antiinflamatorias y antirreumáticas sí se ha podido determinar la eficacia global y particular de cada una de las drogas utilizadas en esta entidad (1)(2)(3).

En 1986, Wouters y van de Putte informaron los resultados de un trabajo realizado sobre 45 pacientes donde tanto los salicilatos como otros AINES inducían solo un 7 al 15% de remisiones sintomáticas completas (2)(3)(23). Así mismo, otros autores (Masson C y col) hallaron diferencias a favor del uso de la indometacina y el naproxeno sobre la Aspirina (24). Estos últimos observaron que el 88% de los pacientes involucrados requerían esteroides.

El esteroide más ampliamente utilizado es la prednisona, y se encontró en ella una eficacia situada entre el 75 al 95%, dependiendo de la variedad clínica. Así, se observó que el 45% de los mismos que requieren tratamiento esteroide deberá recibirlo a largo plazo. La

dosis al comienzo debe ser de 0,5 mg/Kg/día, pudiendo ser incrementada a 1 mg/Kg/día (1)(2)(3).

Es posible reducir las dosis, e incluso suspender los esteroides, utilizando drogas antirreumáticas. Se han probado infinidad de drogas (D-penicilamina, ciclosporina, sales de oro, hidroxiquina, azatioprina, etc.) pero solo el metotrexate (MTX) ha demostrado utilidad en los casos refractarios o intratables con corticoides, permitiendo la reducción de las dosis de los mismos hasta en un 85% de los casos según fuera descripto por Masson y Fautrel (24)(25).

Actualmente, el tratamiento electivo esta dado por la combinación de MTX con bajas dosis de prednisona (suspendiéndola de ser posible) y AINES (mejor naproxeno y/o indometacina) para el control sintomático. Igualmente, un gran número de pacientes no responden a este tratamiento o no toleran dicho régimen, por lo que se están llevando a cabo estudios acerca de la utilidad de los agentes biológicos (anti TNF alfa directos, como infliximab y etanercept, e indirectos, como la talidomida, anti IL-1 como la anakinra y recientemente el anticuerpo monoclonal anti IL-6) (1)(2)(3)(26)(27)(28).

Lequerré y col. publicaron un trabajo realizado sobre 35 pacientes, 20 con artritis idiopática juvenil sistémica, y 15 con ESA tratados con anakinra por un lapso promedio de 17,5 meses. Se observó la mejoría de al menos el 50% de los parámetros clínicos y de laboratorio en 11 de los 15 pacientes con ESA; a 2 fue posible suspender el tratamiento esteroideo y en 12 hubo una reducción de dosis de los mismos del 45% al 95%. A pesar de las ventajas mencionadas, hubo que suspender el tratamiento en cuatro de los pacientes por reacciones adversas severas: dos con reacciones cutáneas y dos con infecciones sistémicas (leishmaniasis visceral y varicela) (26).

Por último, también se han publicado casos de pacientes con formas de presentación severa como poliserositis con compromiso hemodinámico, con disfunción hepática o con cuadros de anemia hemolítica microangiopática, las cuales fueron exitosamente tratadas con plasmaféresis. Por dicha razón Ikeue y col., Ito y col. y Sayarlioglu y col. coinciden en postular a ésta última como herramienta terapéutica útil (29)(30)(31).

Conclusión:

El caso presentado es un verdadero ejemplo de la complejidad que implica el abordaje de esta enfermedad, tanto con el diagnóstico como con el tratamiento. La aplicación de los algoritmos en FOD, sin apartarse del buen juicio clínico, constituye una herramienta esencial en estos casos para reducir la morbilidad relacionada con el retraso en el diagnóstico de una entidad que, a pesar de su baja incidencia, posee

consecuencias invalidantes y hasta potencialmente letales.

Sin dudas, de continuar con la escasez de trabajos que reúnan un considerable número de pacientes, los aspectos terapéuticos difícilmente sean dilucidados. Se requiere de la realización de trabajos científicos a nivel mundial para que el número de pacientes se torne significativo y así poder concluir cual es el tratamiento más apropiado ante las diferentes circunstancias. Lamentablemente por la mencionada baja incidencia y prevalencia, la ESA no es un blanco atractivo para las empresas que gestionan la investigación de nuevas modalidades terapéuticas.

Autores:

Coloccini RA, Jorfen M, Miljevic JN.

Servicio de Clínica Médica - Hospital J. B. Alberdi
Rosario - Santa Fe - Argentina

Los autores no declaran conflicto de intereses.

Fecha de recepción: 12 de septiembre de 2008

Fecha de aceptación: 17 de octubre de 2008

Bibliografía

1. Mandl LA, Esdaile JM. Adult Still's disease. Uptodate oct 2006.
2. Efthimiou P, Georgy S. Pathogenesis and management of adult-onset Still's disease. *Semin Arthritis Rheum* 2006;36:144-152.
3. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2006;65:564-572.
4. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T y col. Preliminary criteria for classification of Adult Still Disease. *The Journal of Rheumatology* 1992;19:3:424-430.
5. Magadur-Joly G, Billaud E, Barrier JH y col. Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France. *Ann Rheum Dis* 1995;54:587-590.
6. De Benedetti F, Martini A. Targeting the interleukin-6 receptor: a new treatment for systemic juvenile idiopathic arthritis? *Arthritis Rheum* 2005;52:687-93.
7. Lotito AP, Silva CA y Mello SB. Interleukin-18 in chronic joint diseases. *Autoimmun Rev* 2007;6(4):253-6.
8. Arlet JB, Le Thi Huong DB, Pouchot J, Piette JC. Current concepts on the pathophysiology of adult-onset Still's disease. *Rev Med Interne* 2005;26(7):549-56.
9. Choi JH, Suh CH, Lee YM y col. Serum cytokine profiles in patients with adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2003;30(11):2422-7.
10. Sugiura T, Kawaguchi Y, Harigai M y col. Association between adult-onset Still's disease and interleukin-18 gene polymorphisms. *Genes Immun*. 2002;3(7):394-9.
11. Montoro J, Freixenet N, Lozano A and Bertomeu F An unusual adverse drug reaction? *Allergol et Immunopathol* 2005;33(4):235-7.

12. Appenzeller S, Castro GR, Costallat LT y col. Adult-onset Still disease in southeast Brazil. *J Clin Rheumatol* 2005;11(2):76-80.
13. Funauchi M, Ikoma S, Kishimoto K y col. A case of adult onset Still's disease showing marked accumulation in the liver and spleen, on positron emission tomography-CT images. *Rheumatol Int*. 2008;28(10):1061-4.
14. Ortega Carnicer J, Ceres F. Enfermedad de Still del adulto y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Papel de la ferritina sanguínea. *Med intensiva*2003;27(9):624-626.
15. Avcin T, Silverman ED, Forte V, Schneider R. Nasal septal perforation: a novel clinical manifestation of systemic juvenile idiopathic arthritis/adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2005;32(12):2429-31.
16. Arlet JB, Le Thi Huong D, Marinho A, y col. Reactive haemophagocytic syndrome in adult-onset Still's disease: a report of six patients and a review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2006;65: 1596-1601.
17. Desai SS, Allen E and Deodhar A. Miller Fisher syndrome in adult onset Still's disease: case report and review of the literature of other neurological manifestations. *Rheumatology* 2002;41: 216-222.
18. Otrick ZK, Hatoum HA, Uthman IW y col. Non-Hodgkin's lymphoma in a woman with adult-onset Still's disease: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2008;2:73.
19. Ramirez C, Rubio C, Fernandez de la Puebla RA y col. Significado clínico de los valores elevados de ferritina sérica. *Med Clin (Barc)* 2004;122(14):532-534.
20. Fautrel B, Zing E, Golmard JL y col. Proposal for a new set of classification criteria for adult onset Still disease. *Medicine* 2002;81:194-200.
21. Ribi C. Adult onset Still's disease. *Rev Med Suisse* 2008;4(154):1039-44.
22. Dudler J, Revaz S. Adult-onset Still's disease. *Rev Med Suisse* 2008;4(149):702:704-6.
23. Wouters JM, van de Putte LB. Adult-onset Still's disease; clinical and laboratory features, treatment and progress of 45 cases. *Q J Med* 1986;61:1055-65.
24. Masson C, Le Loet X, Liote F, Renou P, Dubost JJ, Boissier MC, y col. Adult Still's disease. Part II. Management, outcome, and prognostic factors. *Rev Rhum Engl Ed* 1995;62:758-65.
25. Fautrel B, Borget C, Rozenberg S, Meyer O, Le Loet X, Masson C, et al. Corticosteroid sparing effect of low dose methotrexate treatment in adult Still's disease. *J Rheumatol* 1999;26:373-8.
26. Lequerré T, Quartier P, Rosellini D y col. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis* 2008;67(3):302-8.
27. Kallioliadis GD, Georgiou PE, Antonopoulos IA y col. Anakinra treatment in patients with adult-onset Still's disease is fast, effective, safe and steroid sparing: experience from an uncontrolled trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:842-843.
28. Fitzgerald AA, Leclercq SA, Yan A y col. Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 2005;52(6):1794-803.
29. Ikeue T, Fukuhara A, Watanabe S y col. A case of severe adult-onset Still's disease presenting with pleuropericarditis. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2006;44(5):389-93.
30. Ito T, Ozaki Y, Shimamoto K y col. Successful treatment with plasma exchange in adult-onset Still's disease with hyper-IL-18-naemia and hyperallergic state. *Mod Rheumatol*. 2008
31. Sayarlioglu M, Sayarlioglu H, Ozkaya M y col. Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome and adult onset Still's disease: case report and review of the literature. *Mod Rheumatol*. 2008