

Enfermedad de Still del adulto: presentación de cuatro casos

Adult onset Still's disease: presentation of four cases

C. Serra-Guillén*, E. Gimeno Carpio**, M. Velasco Pastor**, O. Sanmartín Jiménez*, F. Millán Parrilla**, V. Pont Sanjuán**,
R. Carmena Ramón**, E. Quecedo Estébanez**

*Servicio de Dermatología. Instituto Valenciano de Oncología. Valencia. España. **Servicio de Dermatología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. España.

Correspondencia:

Carlos Serra-Guillén
Servicio de Dermatología
Instituto Valenciano de Oncología
C/ Profesor Beltrán Baguena, 8
46009 Valencia
Teléfono: 961114014.
Fax: 961114343
e-mail: cserraguillen@hotmail.com

Resumen

La enfermedad de Still del adulto es una enfermedad sistémica, poco frecuente, de etiología desconocida y que suele afectar a adultos jóvenes. Se caracteriza por la asociación de artralgias, fiebre alta en picos y un exantema característico. Las lesiones cutáneas están formadas por máculas eritematosas de color salmón, de aspecto urticariforme y que se distribuyen principalmente en el tronco y la raíz de extremidades. Estas lesiones son asintomáticas y aparecen en forma de erupción característicamente transitoria, de aparición vespertina y resolución posterior fugaz, siguiendo un curso paralelo al de la fiebre. Desde el punto de vista histológico se caracteriza por un infiltrado inflamatorio dérmico perivascular compuesto principalmente de linfocitos y con presencia de neutrófilos. El factor reumatoide y los anticuerpos antinucleares son negativos y en el hemograma se observa leucocitosis con neutrofilia. Otros posibles hallazgos en la enfermedad de Still del adulto son úlceras de garganta, linfadenopatías, esplenomegalia o disfunción hepática entre otras.

Presentamos los casos de cuatro mujeres con enfermedad de Still del adulto y describimos sus lesiones cutáneas, afectación sistémica, características histológicas y su evolución.

(C. Serra-Guillén, E. Gimeno Carpio, M. Velasco Pastor, O. Sanmartín Jiménez, F. Millán Parrilla, V. Pont Sanjuán, R. Carmena Ramón, E. Quecedo Estébanez. Enfermedad de Still del adulto: presentación de cuatro casos. Med Cutan Iber Lat Am 2010;38(4):152-156)

Palabras clave: Enfermedad de Still del adulto.

Summary

Adult onset Still's disease (AOSD) is a rare systemic illness of unknown aetiology and which usually affects young adults. It is characterised by arthralgia, high peaking temperatures and a characteristic exanthema. Cutaneous lesions are salmon coloured erythematous urticariform macula found mainly on the trunk and extremities. These lesions are symptom free and appear as typically transitory evening eruptions with posterior fleeting resolution and follow a parallel course to the high temperature. Histologically, they show a perivascular inflammatory dermic infiltrate with lymphocytic predominance and containing some neutrophils. Rheumatoid factors and antinuclear antibodies are negative and leucocytosis with neutrophilia is seen on blood analysis. Other possible findings in AOSD are sore throat, lymphadenopathies, splenomegalia or liver dysfunction, among others. AOSD in 4 females is presented describing cutaneous lesions, systemic involvement, histological results and evolution.

Key words: Adult onset Still's disease.

En 1971, Bywaters describió 14 pacientes adultos con una clínica muy semejante a la variante sistémica de la artritis crónica juvenil, o enfermedad de Still[1]. Posteriormente, en 1992, Yamaguchi y colaboradores propusieron unos criterios diagnósticos para la enfermedad de Still del adulto, donde se incluyen fiebre alta, artralgias, rash cutáneo y leucocitosis[2]. Desde el punto de vista dermatológico esta enfermedad tiene su interés en el exantema característico que se desarrolla y que muchas ocasiones orienta el diagnóstico. Las lesiones cutáneas aparecen preferentemente por la tarde y evolucionan fugazmente y siguiendo un curso paralelo al de la fiebre[3].

Presentamos cuatro casos de enfermedad de Still del adulto de cuatro mujeres con lesiones cutáneas características, afectación sistémica, los hallazgos dermatológicos y su evolución.

Casos clínicos

Caso 1

Mujer de 52 años, cuyos antecedentes personales más destacables eran Diabetes Mellitus, hipertensión arterial y obesidad en tratamiento con Glibenclamida e Indapamida. Acude a Urgencias por un cuadro febril de 12 días de evolución, sin sintomatología acompañante ni foco infeccioso aparente. La fiebre era de predominio vespertino y llegaba a 40°C. Coincidiendo con la elevación de la fiebre, por la tarde, le aparecía una erupción cutánea en el tronco y raíz de los miembros, pruriginosa, y que desaparecía a la mañana siguiente y volvía a aparecer por la tarde siguiendo un curso paralelo al de la fiebre. Además, la paciente se quejaba de dolores articulares generalizados de una semana de evolución, mas acentuados en las rodillas. Fue ingresada y recibió tratamiento antibiótico con una cefalosporina de tercera generación y antitérmicos. Se solicitó una analítica de sangre donde los valores hallazgos mas destacables eran los siguientes: Leucocitos: 16.500 (84% de neutrófilos), VSG: 84, proteína C reactiva: 210 y Ferritina > 1.000 ng/ml. El factor reumatoide, los anticuerpos antinucleares y los ASLO fueron negativos. La serología para VHB, Salmonella Thyphi y Parathyphi, Brucela y VIH fueron negativas. La inspección de las lesiones cutáneas mostró un rash formado por pápulas eritematosas, rosadas, confluyentes, localizadas en tronco principalmente y en la raíz de miembros. Se tomó una biopsia de una lesión donde se pudo observar, bajo una epidermis respetada, un infiltrado en la dermis superficial de predominio perivascular formado por linfocitos principalmente y algunos eosinófilos. La paciente fue diagnosticada de Enfermedad de Still del adulto y comenzó tratamiento con

30 mg/día de prednisona con pauta descendente con muy buena respuesta. Posteriormente sufrió varios brotes de la enfermedad necesitando tratamiento con prednisona mas azatioprina (100 mg/día) para obtener mejoría clínica.

Caso 2

Mujer de 27 años sin antecedentes personales de interés que presentaba desde hacía tres meses un cuadro de fiebre de predominio vespertino, junto con poliartralgias y mialgias. En ocasiones, coincidiendo con la aparición de la fiebre le aparecía una erupción cutánea generalizada, mas acentuada por la noche y con desaparición fugaz a la mañana siguiente.

En uno de los brotes la paciente acudió a urgencias y a la exploración se pudo observar múltiples pápulas y placas confluyentes, eritematosas, de aspecto habonoso, rosadas y localizadas sobre todo en la cara y parte superior del tronco (Figuras 1, 2 y 3). Se pudieron palpar varias adenopatías de



Figura 1. Erupción cutánea en cara y tronco.



Figura 2. Erupción cutánea en espalda.



Figura 3. Detalle de la erupción formada por múltiples pápulas y placas eritematosas.

menos de 1 cm en la región cervical. El abdomen era blando y depresible sin masas ni organomegalias.

En la analítica los hallazgos mas llamativos fueron, leucocitos 18.700 con 15.500 neutrófilos, 3.890.000 hematíes y un hematocrito del 33.8%, VSG 53, Proteína C reactiva 18, Ferritina 286 ng/ml.

La serología para VHA, VHB, VHC, CMV, VEB, Brucela, Salmonela Typhi y Paratyphi, Borreliosis, y Fiebre Q fue negativa. Los anticuerpos antinucleares y el factor reumatoide fueron negativos.

Posteriormente se le practicó una biopsia cutánea donde se observó un discreto infiltrado inflamatorio perivascular, en la dermis superficial compuesto predominantemente por linfocitos, y con presencia de neutrófilos.

Con el cuadro de artralgias, fiebre y erupción cutánea característica se diagnosticó a la paciente de Enfermedad de Still del adulto y se comenzó con tratamiento con Prednisona a dosis de 1 mg/kg de peso/día con buena respuesta. La paciente necesitó tratamiento con corticoides orales mas de 6 meses porque al intentar retirarlos tanto las poliartralgias como el exantema reaparecían, de tal modo que desarrolló un síndrome de Cushing con cuello de búfalo, cara de luna llena y estrías de distensión, así como una acné cortisonico, por lo que se decidió realizar tratamiento con Metotrexate a dosis de 15 mg semanales con buena respuesta.

Caso 3

Mujer de 62 años, sin antecedentes personales de interés, que acudió a urgencias por presentar dolores articulares en manos, rodillas y codos, junto con fiebre de 39°C de 4 días de evolución. La fiebre se iniciaba por la tarde y coincidiendo con la aparición de la misma, la paciente desarrollaba una

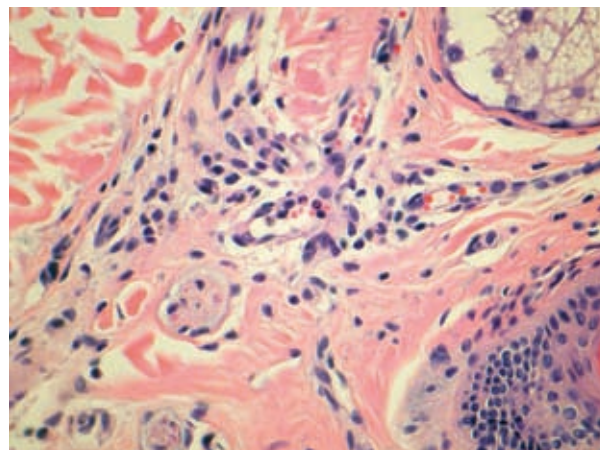


Figura 4. Detalle del infiltrado inflamatorio formado principalmente de linfocitos y con presencia de neutrófilos.

erupción cutánea, localizada en tronco y miembros que le desaparecía de madrugada y se reiniciaba con la aparición de la fiebre por la tarde. La paciente fue ingresada y se inició tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos con mejoría, sobre todo de las lesiones cutáneas. La analítica mostró, un hemograma normal, VSG 69, PCR 87, LDH 705, ferritina 384, enzimas hepáticas normales, factor reumatoide y anticuerpos antinucleares negativos, serología para, Brucela, Salmonela Typhi y Paratyphi, y Borreliosis, negativa. VHC negativo. Analítica de orina normal. Radiografía de manos, lumbar y cervical sin hallazgos patológicos.

Cuando exploramos a la paciente, las lesiones tenían tres días de evolución y parecían residuales. Consistían en máculas puntiformes coalescentes de color rosado, violáceo. Se le practicó una biopsia donde se pudo observar una epidermis con discreta hiperqueratosis ortoqueratósica y en la dermis un infiltrado inflamatorio de predominio perivascular, formado sobre todo por linfocitos y algunos polimorfonucleares neutrófilos (Figura 4). También existía edema en la dermis con extravasación de hematíes.

Se llegó al diagnóstico de Enfermedad de Still del adulto y se inició tratamiento con prednisona oral con buena respuesta. La paciente sufrió brotes similares al descrito durante 8 años con buena respuesta a los corticoides. Tras 4 años de seguimiento la paciente no ha tenido mas brotes.

Caso 4

Una mujer de 45 años, sin antecedentes personales de interés presentaba un cuadro de tres meses de evolución formado por dolores articulares, fiebre y lesiones cutáneas. Presentaba inflamación y dolor en las articulaciones de las manos, las muñecas y los tobillos, así como rigidez matutina



Figura 5. Erupción cutánea en piernas.

en dichas articulaciones. La paciente refería fiebre de 39°C de predominio vespertino y coincidiendo con la aparición de la misma desarrollaba un exantema localizado en el tronco y fundamentalmente en los muslos formado por máculas eritematosas de forma circular y de 3-5 cm tamaño (Figura 5). La analítica practicada mostró una discreta anemia con hemoglobina de 11 mg/dl, 18.000 leucocitos con 80% de neutrófilos, VSG 79, GOT 87 y GPT 99. Los ANA y el factor reumatoide fueron negativos.

Una biopsia de una lesión cutánea mostró un moderado infiltrado inflamatorio perivascular con predominio de polimorfonucleares neutrófilos. Con el diagnóstico de Enfermedad de Still del adulto se comenzó tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg de peso/día con pauta descendente con resolución de la clínica. Posteriormente la paciente sufrió brotes similares al descrito con buena respuesta a los corticoides orales.

Comentario

La enfermedad de Still del adulto (ESA) es una rara enfermedad sistémica, que afecta habitualmente a individuos jóvenes, con predominio del sexo femenino. Su incidencia aproximada es de 0,22 a 0,34 casos por 100.000 habitantes y año. Aunque se han implicado a varios agentes infecciosos como desencadenantes de la enfermedad, la etiología de la ESA sigue siendo incierta[3].

En cuanto a las características clínicas, la fiebre, que se encuentra en todos los pacientes, es el signo principal. Suele ser superior a 39°C y tener un patrón en picos, con aparición a última hora de la tarde y resolución a las pocas horas. Por lo tanto, la ESA debería formar parte del diagnóstico diferencial de la fiebre de origen desconocido.

El hallazgo distintivo de la ESA es la erupción cutánea evanescente que se observa en más del 80% de los

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Yamaguchi para la enfermedad de Still del adulto

Criterios mayores	Criterios menores
<ul style="list-style-type: none"> - Fiebre < a 39° C - Artralgias < 2 semanas - Erupción cutánea típica - Leucocitosis (< 10.000 mm³ con neutrofilia) 	<ul style="list-style-type: none"> - Úlceras orales - Linfadenopatía reciente o esplenomegalia demostrada por palpación o ecografía abdominal - Disfunción hepática (elevación de transaminasas) - Factor reumatoide y anticuerpos antinucleares negativos

pacientes. Suele localizarse en el tronco y raíz de miembros y estar formada por máculas o pápulas de pocos milímetros, de aspecto habonoso y color salmón. Suele ser asintomática y presentar el fenómeno de Koebner. De forma característica sigue un curso paralelo al de la fiebre, con aparición vespertina y desaparición fugaz a la mañana siguiente, aunque en ocasiones este puede permanecer estable durante días[4-6]. También se han descrito otras lesiones cutáneas en la ESA como placas de aspecto liquenoide, lesiones eccematosas, urticaria o pigmentación lineal[7].

La afectación articular, se manifiesta en forma de artralgias o artritis, aparece en casi todos los pacientes, aunque no necesariamente desde el principio de la enfermedad. Las articulaciones más afectadas son las rodillas y los codos[3].

Otros hallazgos clínicos menos frecuentes en la ESA son mialgias, úlceras de garganta, pérdida de peso, hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatías, pleuritis, pericarditis, miocarditis, encefalitis o dolor abdominal, entre otros[3, 8].

Para el diagnóstico de la ESA, Yamaguchi y colaboradores establecieron unos criterios diagnósticos en 1992, con una sensibilidad del 93,5%. Se requieren por lo menos cinco criterios, incluyendo, al menos, dos de los mayores[3, 7] (Tabla 1).

Las alteraciones analíticas más destacables son anemia por enfermedad crónica, leucocitosis con neutrofilia, elevación de transaminasas, trombocitosis y aumento de reactantes de fase aguda. En este sentido cabe destacar el papel de la ferritina sérica en el la ESA, puesto que diferentes autores afirman que una elevación importante de sus valores (normal < 180-300 ng/ml) tendría especial valor diagnóstico, y a diferencia de la hiperferritinemia de otros procesos inflamatorios, en la ESA, el porcentaje de ferritina glicosilada está disminuido. Además los valores de ferritina podrían servir como marcador de la actividad de la enfermedad[3, 9, 10].

En cuanto a la histología, el hallazgo más frecuente en la erupción cutánea típica, es un infiltrado inflamatorio en la dermis superior, perivascular, formado principalmente de linfocitos y conteniendo neutrófilos[11].

La enfermedad puede ser crónica o cursar en forma de brotes de intensidad y frecuencia variables, y suele tener una duración media de 10 años. El pronóstico está relacionado con la intensidad de la afectación articular, puesto

que si ésta es crónica puede desarrollarse destrucción articular y anquilosis.

Para el tratamiento, los antiinflamatorios no esteroideos suelen ser insuficientes, necesiéndose en la mayoría de pacientes el empleo de corticoides sistémico, incluso de inmunosupresores como metotrexato, ciclofosfamida o ciclosporina, para controlar la enfermedad. Recientemente se han utilizado tratamientos biológicos anti-TNF con buenos resultados[12-14].

Bibliografía

1. Bywaters EGL. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 1971; 30: 121-33.
2. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kahiawagi H et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992; 19: 424-30.
3. Kadar J, Petrovicz E. Adult-onset Still's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18: 663-76.
4. Suzuki K, Kimura Y, Aoki M, Takezaki S, Tuchida T, Takano T et al. Persistent plaques and liner pigmentation in adult-onset Still's disease. *Dermatology* 2001; 201: 333-5.
5. Lubbe J, Hofer M, Chavaz P, Saurat JH, Borradori L. Adult onset Still's disease with persistent plaques. *Br J Dermatol* 1999; 141: 710-3.
6. Fujii K, Konishi K, Kanno Y, Ohgou N. Persistent generalized erythema in adult-onset Still's disease. *Int J Dermatol* 2003; 42: 824-5.
7. Affleck AG, Littelwood SM. Adult-onset Still's disease with atypical cutaneous features. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 360-3.
8. Nagasawa K. Central nervous system involvement in adult onset Still's disease. *Intern Med* 2003; 42: 930-1.
9. Min JK, Cho CS, Kim HY, Oh EJ. Bone marrow findings in patients with adult Still's disease. *Scand J Rheumatol* 2003; 32: 119-21.
10. Kemeny L, Mehravaran M, Dobozy A. Elevated serum caeruloplasmin level in a patient with adult Still's disease. *Br J Dermatol* 2002; 146: 508-10.
11. Lee JY, Yang CC, Hsu MM. Histopathology of persistent papules and plaques in adult-onset Still's disease. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 1794-803.
12. Olivieri I, de Stefano G, Padula A, La Gala A, de Stefano C. Infliximab in a case of early adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol* 2003; 22: 369-70.
13. Dilhuydy MS, Vatan R, Etienne G, Longy-Boursier M, Mercie P. Prolonged efficacy of infliximab for refractory adult-onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 121-2.
14. Kokkinos A, Iliopoulos A, Greka P, Efthymiou A, Katsilambros N, Sfrikakis PP. Successful treatment of refractory adult-onset Still's disease with infliximab. A prospective, non-comparative series of four patients. *Clin Rheumatol* 2004; 23: 45-9.