



Enfermedad de Still de inicio en el adulto. Reporte de caso♦

Anna Sofía Vargas Avilés,* Rosa Elda Barbosa Cobos,*
Aarón Alejandro Barrera Rodríguez,* Gustavo Casian Castellanos,** Ricardo Balcázar Vázquez**

RESUMEN

La enfermedad de Still de inicio en el adulto (ESIA) es una patología reumática inflamatoria, sistémica, rara. Se reporta una incidencia de 0.16 por 100,000 personas. El 75% de los pacientes inician con sintomatología entre los 16 y 35 años de edad; afecta principalmente a mujeres (65-70%). ESIA se caracteriza por fiebre, artralgias, exantema, leucocitosis con neutrofilia. El curso clínico puede ser monocíclico (34%), policíclico (24%) y crónico (30 a 50%). **Reporte de caso.** Paciente de sexo femenino de 33 años de edad con cuadro clínico caracterizado por fiebre, rash eritematoso, adenomegalias cervicales, hepatosplenomegalia, artralgias y artritis asimétrica en manos, codos y rodillas. Presentó anemia microcítica hipocrómica, leucocitosis, trombocitosis, hipoalbuminemia, ferritina sérica elevada y autoanticuerpos negativos. Se excluyeron enfermedades infecciosas, hematológicas y neoplásicas. La paciente desarrolló curso crónico, con erosiones y anquilosis en carpas. **Conclusión.** La ESIA es diagnóstico de exclusión. La variante crónica puede ocasionar invalidez por afección articular grave.

Palabras clave: Enfermedad de Still de inicio en el adulto, reumática, inflamatoria, fiebre, rash, artritis.

ABSTRACT

Adult-onset Still's disease (AOSD) is a rare systemic inflammatory rheumatic disorder. An incidence of 0.16 per 100,000 people is reported. In 75% of patients, symptoms begin between 16 and 35 years of age. The disease shows a female predominance (65-70%). AOSD is characterized by fever, arthralgias, rash, leukocytosis with neutrophilia. The clinical course can be monocyclic (34%), polycyclic (24%) and chronic (30-50%). **Case report.** We report the case of a 33 year old female with a clinical picture characterized by fever, erythematous rash, cervical lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, arthralgias and asymmetric arthritis in hands, elbows and knees. She presented with microcytic hypochromic anemia, leukocytosis, thrombocytosis, hypoalbuminemia, elevated serum ferritin and negative autoantibodies. Infectious, hematological and neoplastic diseases were excluded. The patient developed a chronic variant with erosions and carpal ankylosis **Conclusion.** AOSD is a diagnosis of exclusion. The chronic variant can cause severe disability due to severe joint disease.

Key words: Adult-onset Still's disease, rheumatic, inflammatory, fever, rash, arthritis.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Still de inicio en el adulto fue descrita por Bywaters a principios de 1970. Se reporta una incidencia de 0.16 por 100,000 personas. El 75% de los pacientes inician con sintomatología entre los 16 y 35 años de edad; afecta principalmente a mujeres (65-70%).^{1,2}

Se ha descrito asociación de ESIA con alelos HLA-Bw35 y HLA-DRB1.² La participación de factores ambientales se ha relacionado con el desarrollo de la enfermedad, se pro-

ponen agentes infecciosos virales: virus de inmunodeficiencia humana, rubéola, sarampión, Epstein Barr, hepatitis A, B o C, citomegalovirus, parvovirus B19, adenovirus y echovirus, bacterianos: *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni*, *Chlamydia trachomatis* o *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Borrelia* y *bugdorferi*.³

La patogénesis no es del todo comprendida, pero se propone la participación de citocinas proinflamatorias (Th1) IL-1 β , IL-6, IL-18, factor de necrosis tumoral α e interferón γ .^{1,2}

Esta enfermedad clínicamente es heterogénea, con fiebre, cuantificada hasta 39 °C. El dolor articular es el segundo síntoma más común. Dos tercios de los pacientes presentan artritis migratoria al inicio y posteriormente oligoarticular o poliarticular. La artritis crónica erosiva se ob-

♦ Trabajo presentado en el XXXVIII Congreso Mexicano de Reumatología.

* Servicio de Reumatología. Hospital Juárez de México.

** Servicio de Radiología, Hospital Juárez de México.

Cuadro 1.**Criterios diagnóstico de enfermedad de Still de inicio en el adulto.**

- Fiebre de $\geq 39^{\circ}\text{C}$ que dure una semana o más.
- Artralgia con duración de dos semanas o más.
- Erupción cutánea típica: maculopapular, no pruriginosa, eritema rosa-salmón concomitante con el pico febril.
- Leucocitosis $\geq 10,000/\text{mm}^3$ con recuento de neutrófilos polimorfonucleares $\geq 80\%$.

Criterios menores

- Faringitis o dolor de garganta.
- Linfadenopatía o esplenomegalia.
- Anormalidades de las enzimas hepáticas (transaminasas).
- Factor reumatoide y anticuerpos antinucleares negativos.

Criterios de exclusión

- Ausencia de infecciones, especialmente sepsis, e infección por virus de Epstein Barr.
- Ausencia de enfermedades malignas, especialmente linfomas.
- Ausencia de enfermedades inflamatorias, especialmente poliarteritis nodosa.
- Por lo menos cinco criterios, dos mayores y la ausencia de los criterios de exclusión.

serva en un tercio de las personas afectadas, la anquilosis carpiana bilateral aislada es clásica y sugestiva de esta enfermedad. Las mialgias asociadas a los picos febriles son comunes aunque se puede encontrar miositis.^{1,2,4}

En piel se manifiesta con eritema macular o maculopapular rosa salmón, no pruriginoso en las extremidades y tronco proximal siendo raro en cara, palmas y plantas. Puede detectarse linfadenopatía difusa y simétrica acompañada de hepatoesplenomegalia.⁵

Otras manifestaciones excepcionales que se han reportado en la literatura son: síndrome sicca, conjuntivitis, epiescleritis, uveítis, infarto cerebral, meningitis aséptica o encefalitis, proteinuria aislada, nefritis glomerular o intersticial, falla renal aguda por miositis severa, insuficiencia hepática aguda y amiloidosis.^{1,3,4,6}

El curso clínico puede ser monocíclico o sistémico (34%), forma autolimitada, con remisión en semanas o meses, policíclico (24%) actividad sistémica o articular con periodos de remisión completa y duradera de semanas o años y crónico (30-50%), ocurre erosión y anquilosis articular.^{1,2}

A nivel de laboratorio ocurre leucocitosis con predominio de 80% de polimorfonucleares, son característicos valores de 10,000-15,000 células/ mm^3 y elevación de ferritina sérica.

Las características histológicas de la biopsia de ganglio linfático son hiperplasia linfoide policlonal de linfocitos B y T, células plasmáticas y polimorfonucleares (neutrófilos).

La biopsia hepática revela infiltrado portal no específico de linfocitos, células plasmáticas y polimorfonucleares.^{5,6}

Se han propuesto varios criterios de clasificación para ESIA, los más aceptados son los de Yamaguchi

(Cuadro 1),⁷ con una sensibilidad y especificidad de 96.2 y 92.1%.

El diagnóstico de ESIA es por exclusión, descartando causas infecciosas, neoplásicas, hematológicas, inflamatorias y enfermedades sistémicas autoinmunes.

Respecto al tratamiento, no existen estudios aleatorizados, sólo observacionales. Se emplean AINE, siendo efectivos en 20% de los casos. Se sugiere la terapia con esteroides a dosis intermedias o altas (0.5-1 mg/kg de prednisona o su equivalente), en pacientes con afectación severa se pueden emplear pulsos con metilprednisolona. El metotrexato es considerado en el control de la actividad de la enfermedad, pero no se ha demostrado si limita o previene el daño erosivo articular. Se ha sugerido el empleo de los nuevos fármacos biológicos: inhibidores de IL-1 (anakinra) e inhibidores de IL-6 (tocilizumab).^{1,2,3,6}

REPORTE DE CASO

Paciente femenino de 33 años de edad cuyo padecimiento inició cuatro años previos con fiebre no cuantificada, sin predominio de horario, asociada a diaforesis nocturna, agregándose dermatosis eritematosa descamativa en tórax, abdomen y miembros inferiores. En forma inicial fue evaluada en el Servicio de Hematología, documentando adenomegalias a nivel cervical, hepatoesplenomegalia, leucocitosis (18,459 mm^3), neutrófilia (16,480 mm^3), trombocitosis (512,000 mm^3), ferritina (5662 ng/mL), perfil para virus de hepatitis B, C y TORCH negativos, cultivos negativos. El aspirado de médula ósea mostró datos de hipercelularidad. Se descartó la posibilidad de linfoma. En su evolución presentó artralgias en manos y codos, así como

disminución de la fuerza muscular. La paciente fue valorada en el Servicio de Reumatología encontrándola con flogosis en codos, muñecas, metacarpofalángicas e interfalángicas proximales de manos, fuerza muscular proximal en 3/5 y distal 3/5. El laboratorio reportó fosfatasa alcalina en 140 UI/mL, transaminasa oxalacética (TGO) de 41 UI/mL, transaminasa glutámico pirúvica (TGP) de 36 UI/mL, deshidrogenasa láctica (DHL) en 2089 UI/mL. El factor reumatoide, los anti CCP, nucleares, DNA, sm, RNP, Jo-1, SSA, SSB y músculo liso fueron negativos.



Figura 1. Fotografía clínica: artritis en muñecas e interfalángicas proximales de manos.

La paciente fue tratada con prednisona 0.5 mg/kg/día y antiinflamatorio no esteroideo (AINE) mostrando mejoría clínica, sin embargo, abandonó el tratamiento y la vigilancia médica.

Dos años después acudió nuevamente al Servicio de Reumatología por dolor y artritis en muñecas, interfalángicas proximales de ambas manos, hombros y rodillas. Al interrogatorio dirigido negó síntomas sistémicos. Al examen físico se documentó dolor en hombros, artritis en muñecas, segunda a cuartas interfalángicas proximales y limitación funcional de los arcos de movimientos de ambas muñecas; el resto de la exploración sin hallazgos relevantes (Figura 1).

La radiología convencional mostró: disminución de los espacios en articulaciones interfalángicas proximales, radiocarpiana, carpometacarpianas (Figuras 2 y 3), erosiones y anquilosis en radio, cúbito y ambos carpos (Figura 4).

En los estudios de laboratorio únicamente destacó la elevación de PCR, 2.4 mg/dL.

Se inició tratamiento con 7.5 mg semanales de metotrexato y AINE, presentando mejoría de la sintomatología articular.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Still de inicio en el adulto es una patología rara caracterizada por compromiso sistémico. La etiología es desconocida y se ha sugerido un componente genético. La hipótesis más propuesta es la plantea ESIA como un síndrome reactivo, en el que varios agentes infecciosos disparan la enfermedad en un sujeto genéticamente



Figura 2. A y B. Fotografías radiológicas: disminución de espacios articulares en interfalángicas proximales, radiocarpiana y carpometacarpianas.



Figura 3. Fotografía radiológica: anquilosis de carpo y erosiones en cúbito, radio y carpo.

susceptible. Varias manifestaciones de ESIA semejan a las presentadas por infecciones virales autolimitadas. En forma más reciente se sugieren alteraciones en la producción de citocinas con incremento en la respuesta inmune Th1.^{1,2}

ESIA típicamente se manifiesta por una tríada de síntomas que incluyen fiebre, rash y artritis. El diagnóstico es predominantemente clínico y requiere la exclusión de enfermedades infecciosas, neoplásicas y autoinmunes. Las enfermedades que con más frecuencia deben excluirse son: artritis reactiva, espondiloartropatías, síndrome hemofagocítico, dermatomiositis, síndrome de KiKuchi, síndrome de Sweet, trastornos granulomatosos, vasculitis y síndromes periódicos como fiebre mediterránea familiar.

Aunque se han propuesto varios criterios de clasificación, no se consideran como aceptables en forma definitiva, además, en ESIA no existen pruebas de laboratorio específicas. Son de utilidad aquéllas que reflejan inflamación sistémica como VSG y PCR; a diferencia de otras enfermedades sistémicas reumatólogicas, el factor reumatoide y los anticuerpos antinucleares son negativos. En forma reciente se ha sugerido la importancia de la elevación de ferritina sérica y la disminución de su componente glicosilado, como reactantes relacionados con el proceso inflamatorio y de estrés oxidativo.²

Respecto al tratamiento no existen estudios prospectivos, aleatorizados, doble ciego; la eficacia se ha extrapolado de reporte de casos y estudios retrospectivos de pequeña escala.¹ El tratamiento se ha centrado en el empleo de

AINE, esteroides y fármacos modificadores de enfermedad (FARME), gammaglobulina intravenosa y más reciente el uso de agentes biológicos: antifactor de necrosis tumoral, antiinterleucina 1 y 6.

CONCLUSIÓN

La ESIA es una entidad que presenta dificultad diagnóstica y de tratamiento.

En ESIA se requieren herramientas que faciliten al clínico su diagnóstico y terapéutica: criterios clínicos validados, marcadores serológicos y estudios controlados para definir estrategias óptimas de tratamiento.

Dada la rareza de la ESIA y su presentación clínica heterogénea, resulta prometedor el desarrollo de grupos de estudio nacional e internacional para su estudio.

REFERENCIAS

1. Bagnari V, Colina M, Ciancio G, Govoni M, Trotta F. Adult-onset Still's disease. *Rheumatol Int* 2010; 30: 855-62.
2. Fautrel B. Adult-onset Still disease. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology* 2008; 22: 773-92.
3. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 564-72.
4. Singh S, Al-Mufair M, Hayat S, Abraham M, Malaviya A. Ten years of clinical experience with adult onset Still's disease: is the outcome improving? *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1055-60.
5. Singh S, Samant R, Josh V.R. Adult onset Still's disease: a study of 14 cases. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 35-9.
6. Cappa G, Rodríguez M, Bobadilla S, Grieco M, Guastini N, Ortega R y cols. Enfermedad de Still: un desafío diagnóstico. *Clinica-UNR.org*; 2007, p. 1-4.
7. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunamatsu T, Kasukawa R, Mizuhima Y, Kashiwagi H, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992; 19: 424-30.

Solicitud de sobretiros:

Dra. Anna Sofía Vargas Avilés

Servicio de Reumatología

Hospital Juárez de México

Av. Instituto Politécnico Nacional No. 5160,

Col. Magdalena de las Salinas C.P. 07760

Tel.: 5747-7560, Ext.: 7365.

Correo electrónico:

vargasas67@yahoo.com.mx