



## Enfermedad de Still de inicio en el adulto como causa de fiebre de origen desconocido

Jiménez-Sánchez JA<sup>1</sup>, Bailón-Becerra A<sup>2</sup>, Domínguez-Borgúa A<sup>3</sup>

### Resumen

Se comunica el caso de una paciente en la quinta década de la vida, que cursa con fiebre de origen desconocido, acompañada de leucocitosis con predominio de neutrófilos; se descartaron focos infecciosos evidentes y enmascarados. Durante su protocolo de estudio se solicitaron anticuerpos anti ADN y ANAS, así como factor reumatoide y complemento, que estuvieron en los valores normales. Se descartaron procesos infecciosos virales. Se tomó frotis de sangre periférica, sin datos de proceso infiltrativo. Se realizaron los estudios de laboratorio de gabinete respectivos al segundo escalón del estudio de fiebre de origen desconocido, sin poder localizar la causa de la fiebre. Finalmente se realizaron estudios por enfermedad específica, con los que se descartaron malaria y brucelosis; se confirmó el diagnóstico de enfermedad de Still del adulto. Esta afección es poco común; su prevalencia es de 0.16 casos por cada 100,000 personas, sin preferencia por algún género.

**PALABRAS CLAVE:** fiebre, enfermedad de Still, neutrofilia.

Med Int Méx. 2016 Jan;32(1):118-128.

## Still's disease in the adult as cause of unknown origin fever.

Jiménez-Sánchez JA<sup>1</sup>, Bailón-Becerra A<sup>2</sup>, Domínguez-Borgúa A<sup>3</sup>

### Abstract

This article reports the case of a patient in the fifth decade of life who presented with fever of unknown origin accompanied by leukocytosis with predominance of neutrophils; evident and masked infections were discarded. During her study protocol anti DNA y ANAS antibodies were requested, as well as rheumatoid factor and complement which were found in normal values. Viral infectious were discarded. Peripheral blood smears taken without infiltrative process data. Respective laboratory studies of the second step of fever of unknown origin were unable to trace the etiology of fever. Finally studies were performed by specific pathology ruling out malaria and brucellosis, confirming the diagnosis of adult Still's disease. Still's disease is a rare adult disease, reporting 0.16 cases per 100,000 people without preference for any genre.

**KEYWORDS:** fever; Still's disease; neutrophilia

<sup>1</sup> Residente de cuarto año.

<sup>2</sup> Residente de tercer año.

<sup>3</sup> Jefe de servicio.

Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional de Tlalnepantla, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMYM).

Recibido: 10 de agosto 2015

Aceptado: noviembre 2015

### Correspondencia

Dr. José Andrés Jiménez Sánchez  
Servicio de Medicina Interna  
Hospital Regional Tlalnepantla  
Paseo del Ferrocarril 88  
54090 Los Reyes Iztacala, Tlalnepantla, Estado de México  
horus04@hotmail.com  
serdna1601@gmail.com

### Este artículo debe citarse como

Jiménez-Sánchez JA, Bailón-Becerra A, Domínguez-Borgúa A. Enfermedad de Still de inicio en el adulto como causa de fiebre de origen desconocido. Med Int Méx. 2016 ene;32(1):118-128.

*"El ojo ve sólo lo que la mente está preparada para comprender"*

HENRI BERGSON

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 45 años de edad, con antecedentes heredofamiliares: abuela fallecida que padecía artritis reumatoide.

Antecedentes personales no patológicos: COM-  
BE negativo, tabaquismo negado, etilismo y  
toxicomanías negados. Antecedentes personales  
patológicos: negó padecimientos congénitos,  
crónico degenerativos, alérgicos, transfusionales,  
traumáticos y exposición a humo de leña. An-  
tecedentes quirúrgicos: dos cesáreas y oclusión  
tubaria bilateral hacía 28 años.

La paciente inició su padecimiento actual 15 días previos a su ingreso con cuadro caracte-  
rizado por lesiones dérmicas eritematosas en  
ambas palmas, por lo que acudió al servicio  
médico, en donde le diagnosticaron un proceso  
alérgico y se le dio tratamiento con loratadina y  
miconazol; sin embargo, refirió que ocho días  
previos a su ingreso tuvo fiebre de hasta 39°C, de  
predominio vespertino-nocturno, que cedió con  
paracetamol, así como malestar generalizado  
por mialgias y artralgias, de intensidad 10/10 y  
lesiones eritematovioláceas distribuidas en todo  
el cuerpo, incluidas las palmas y las plantas, así  
como eritema facial. También tuvo taquicardia  
y escalofrío, por lo que acudió al servicio de  
urgencias, donde se documentó una infección de  
las vías urinarias, por lo que se le dio tratamiento  
antibiótico; sin embargo, continuó con fiebre de  
las características mencionadas.

La paciente acudió nuevamente a urgencias,  
en donde se le reportó con signos vitales en  
parámetros normales con datos de broncoes-  
pismo, además, con un pico febril de 39°C; se  
descartó un foco infeccioso urinario y pulmonar;

sin embargo, tenía leucocitosis y neutrofilia  
importante: leucocitos: 16.1, neutrófilos: 90%,  
núm. 14,490, linfocitos 7%, Hb 15.4, Hto 89%,  
plaquetas 144,000, glucosa 115.3, BUN 6, urea  
12.84, creatinina 0.8, sodio 134.4, potasio 2.8,  
Cl 103.3, calcio 8.1, fósforo 1.5, magnesio 1.7,  
TP 14%, 73.1, INR 1.13, TTP 26.4, BT 0.5, BD  
0.1, BI 0.4, TGO 49, TGP 28, Alb 3.1, FA 190.  
DHL 905, factor reumatoide 6.8, reacción en  
cadena de la polimerasa 180, VSG 28, C3 135,  
C4 26.5, IgE 206.7, IgA 265.8, IgM 215.5, IgG  
1,003. Examen general de orina: no patológico.  
Radiografía de tórax: ambos campos pulmonares  
con aumento discreto de la trama bronquial.  
Ultrasonido abdominal: se realizó rastreo abdo-  
minopélvico, en el que se observaron espacios  
de Morrison, esplenorrenal, correderas parieto-  
cólicas, fosas ilíacas y paravesicales sin líquido  
libre ni colecciones (Figura 1).

A la exploración física a su ingreso se reportó  
con lesiones eritematovioláceas (Figuras 2 a 4),  
distribuidas de manera general en el tórax, el  
abdomen y las extremidades, que desaparecían  
a la digitopresión, con eritema facial, con lesio-  
nes escamosas en ambas palmas y plantas, sin  
adenomegalias, ingurgitación yugular, síndrome  
pleuropulmonar ni afección cardíaca.

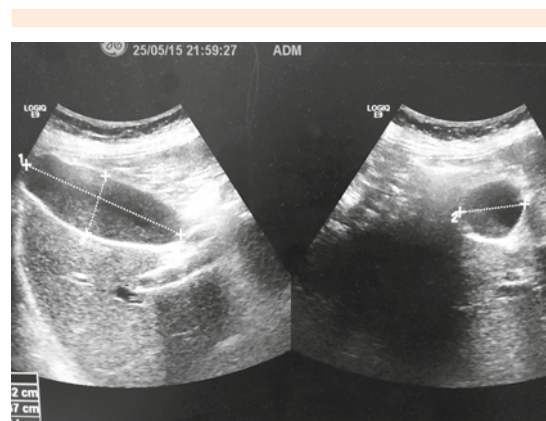
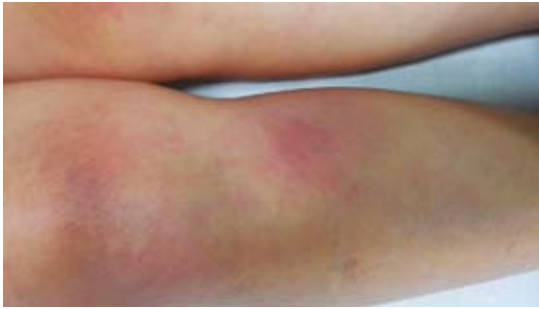


Figura 1.



**Figura 2.** Lesiones eritematovioláceas.



**Figura 3.** Lesiones eritematovioláceas.

Durante su estancia hospitalaria, la paciente cursó con cuadro febril, sin predominio de horario, con temperatura desde 38.3 hasta 40.2°C, acompañada de malestar generalizado intenso por mialgias y artralgias, con intensidad del dolor en la escala visual análoga de 9/10. A su ingreso se sospechó dermatosis neutrofílica febril aguda, por las características de las lesiones en la piel y por el hallazgo de neutrofilia importante, así como la ausencia de un foco infeccioso. Por ello se le dio tratamiento con esteroide, con prednisona a dosis de 1 mg/kg y en el segundo día de estancia se le realizó examen general de orina de control, con reporte de leucocituria, eritrocituria, por lo que se agregó cefalosporina de tercera generación. En su tercer día de estancia se valoró por el servicio de Dermatología, que consideró



**Figura 4.** Lesiones eritematovioláceas.

que probablemente se trataba del síndrome de Sweet y se sugirió realizar biopsia, misma que reportó: dermis papilar a reticulada con dilatación y congestión vascular con edema de la pared e infiltración de la misma por abundantes eosinófilos, linfocitos y neutrófilos ocasionales, acompañada de edema de predominio en la dermis papilar. Se recabaron cultivos, panel viral y anticuerpos (Cuadro 1). El perfil tiroideo, perfil hormonal para marcadores tumorales y frotis en la sangre periférica estuvieron en los

parámetros normales; la prueba de naproxeno resultó negativa.

Se realizaron nuevos estudios de imagen, como ultrasonido abdominal y tomografía computada toracoabdominal simple y con doble contraste, que evidenciaron solamente cambios inflamatorios en la vesícula, con el hígado aparentemente normal, sin crecimientos ganglionares o masas sugerentes de neoplasia (Figura 5). La paciente iniciaba con disminución de la cuenta plaquetaria, así como aumento en los valores de las pruebas de funcionamiento hepático, con los valores: AST 889, ALT 302 y DHL 4,590. Se solicitaron reacciones febriles, que reportaron tífico O, H negativos y *Brucella* en 1:180. La prueba de rosa de bengala resultó negativa y la determinación de procalcitonina con valor de menos de 0.5 ng/mL.

Al continuar con el protocolo se descartó malaria; se determinó adenosina desaminasa en suero, que resultó negativa y se tomó mie-

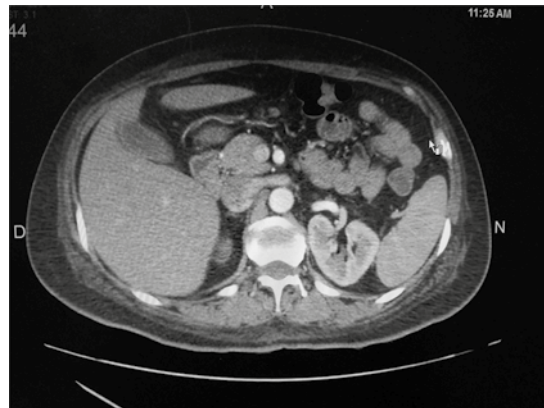


Figura 5.

locultivo, que también resultó negativo. Se suspendieron los medicamentos no necesarios y se descartó fiebre por medicamentos.

La paciente cumplía con los criterios de enfermedad de Still del adulto, por lo que se solicitó ferritina para apoyar el diagnóstico; se encontraron valores de 15,000 ng/dL. Se cumplieron los criterios mayores de temperatura de más de 39°C por más de una semana, leucocitos mayores de 10,000, con más de 80% polimorfonucleares, artralgias por más de dos semanas y criterios menores de disfunción hepática y anticuerpos antinucleares con factor reumatoide negativo.

## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

La enfermedad de Still es un trastorno raro, de causa desconocida, caracterizada por inflamación sistémica manifestada por picos febriles, usualmente mayores de 39°C, exantema asalmonado evanescente, serositis, artritis y participación multiorgánica, con elevación de reactantes de fase aguda, particularmente con factor reumatoide y anticuerpos antinucleares negativos.<sup>1-9</sup>

### Cuadro 1. Cultivos y otros estudios de la paciente

Urocultivo: <i>Candida albicans</i> positiva
Coprocultivo: <i>E. coli</i> sensible a amikacina, meropenem y tigeciclina
Hemocultivo negativo
Coproparasitológico negativo
Guayaco negativo
Coprológico: marrón claro, semidiarreica, moco ++, sangre neg, parásitos neg, almidones neg, fibras musculares neg, pH 6
Panel viral: Ac IgM VEB negativo, Ac anti-hepatitis A IgG positivo, Ac anti-hepatitis A IgM negativo
Ac anti-hepatitis B core IgM negativos, Ac anti-hepatitis B core IgG negativos, Ac anti-hepatitis B E negativos, Ac anti-hepatitis B S negativos, Ac anti-hepatitis C negativos, Ac anti-herpes I IgG positivos, Ac anti-herpes I IgM negativos, Ac anti-CMV IgG e IgM negativos, VIH negativos, ANA y anti-ADN doble cadena negativos

Guayaco: sangre oculta en heces; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Antes se consideraba una variante de la artritis reumatoide; sin embargo, de manera reciente se clasifica como síndrome poligénico autoinflamatorio.<sup>6</sup>

Debe su nombre a sir George Frederick Still, quien en 1897 describió a 22 niños con síntomas de lo que hoy se conoce como artritis idiopática juvenil. Eric Bywaters la declaró una entidad autónoma hace casi un siglo, al describir 14 adultos que tenían síntomas similares a los descritos por Still.<sup>1,8,9</sup>

### Epidemiología

En la actualidad no hay consenso acerca de la incidencia y prevalencia de la enfermedad en las distintas poblaciones. La enfermedad de Still en el adulto aparece en todo el mundo, aparentemente con mayor afectación a población japonesa y mayor predilección en mujeres que en hombres; 75% de los casos reportados tienen entre 16 y 35 años; aunque se han descrito casos en sujetos mayores de 60 años. La incidencia es de 0.16 a 0.29 por cada 100,000 personas. La edad media de la población es de 36 años, con dos picos de distribución, entre 15 y 25 años y entre 36 y 45 años.<sup>1,6</sup>

### Etiopatogenia

Se afirma que el origen de la enfermedad es incierto; sin embargo, la interacción entre infecciones virales, factores genéticos y una disregulación inmunológica, que incluye inflamación mediada por citocinas y apoptosis acelerada, puede contribuir a la aparición de la enfermedad.<sup>3,9</sup>

Algunos estudios evaluaron la predisposición genética al asociar la enfermedad con antígenos HLA; algunos de ellos encontraron una fuerte asociación con HLA B17, B18, B35 y DR2 con enfermedad de Still en el adulto y otros reporta-

ron asociación con HLA B14 y DR7, o Bw35 y Cw4 o DR4 y Dw6.<sup>1</sup>

Asimismo, no hay un resultado consistente de la asociación entre la enfermedad de Still en el adulto y el locus HLA; además, no se ha reportado alguna tendencia familiar.<sup>1,9</sup>

Un estudio japonés evaluó polimorfismos del gen de IL-18 y descubrió que la frecuencia de la configuración del diplotipo S01/S01 fue significativamente mayor en pacientes con esta enfermedad que en sujetos sanos.<sup>1</sup>

El ácido nucleico derivado de algunos virus puede dañar las células huésped; éstas actúan como ligando para TLR7 (*toll like receptor 7*) y promueven la inflamación por medio de la generación de citocinas, además de promover el reclutamiento de neutrófilos, un mecanismo patogénico probablemente en común con lupus eritematoso sistémico.<sup>3</sup>

La constelación de síntomas sugerentes de enfermedad de Still en el adulto puede ser un síndrome reactivo, en el que agentes infecciosos desencadenan la enfermedad en el paciente genéticamente predispuesto; éstos incluyen virus, como el de la rubéola, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, herpesvirus humano tipo 6, echovirus 7, parainfluenza, coxsackievirus B4, adenovirus, influenza A, de la hepatitis B y C, parvovirus B19 y otros agentes microbiológicos, como *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica*, *Brucella abortus* y *Borrelia burgdorferi*.<sup>1</sup>

Los pacientes con enfermedad de Still en el adulto activa no tratada tienen alta prevalencia de citocinas Th1 en la sangre periférica, como IL-2, INF- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ . Estas citocinas concurren en la activación de macrófagos y células natural killer, seguidos de linfocitos B para la producción de IgG2a y la promoción de inmunidad celular.<sup>1</sup>





La IL-8 es un factor iniciador de la cascada inflamatoria que incluye INF- $\gamma$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ ; estas citocinas se encuentran en mayor cantidad en pacientes respecto a grupos control, lo que puede explicar los síntomas observados en la enfermedad y dar opción a algunas posibilidades terapéuticas.<sup>1</sup>

A diferencia de la artritis reumatoide o el lupus eritematoso sistémico, no se considera importante la influencia hormonal en la enfermedad de Still en el adulto. El embarazo no parece ser factor de riesgo para padecer la enfermedad y no incrementa el riesgo de recaída. Los hallazgos en el feto son normales en enfermedad de Still en el adulto.<sup>1</sup>

### Hallazgos clínicos

La evolución “típica” de la enfermedad de Still en el adulto puede llevar varias semanas e incluso afectar a diversos órganos.<sup>1</sup>

La fiebre, por lo regular, es mayor de 39°C, de aparición diaria o dos veces al día, con las temperaturas más altas por la tarde o al anochecer y es transitoria; usualmente precede el inicio de otras manifestaciones y en la mayor parte de los casos representa la razón por la que los pacientes buscan ayuda médica. Su incidencia se estima de alrededor de 96%, de acuerdo con cinco estudios retrospectivos.<sup>1</sup>

El exantema clásico es evanescente, asalmonado, macular o maculopapular y aparece con los picos febriles; se manifiesta en 73% de los pacientes y se localiza predominantemente en las extremidades superiores y el tronco; puede ser levemente pruriginoso en 32% y puede confundirse con una farmacodermia; puede coexistir con el síndrome de Sweet, que es una dermatosis neutrofílica febril aguda, caracterizada por pápulas, placas, nódulos dolorosos, que aunque no es infrecuente, no es diagnosticada.<sup>2</sup>

El exantema típico de la enfermedad de Still se observa con poca frecuencia en otras enfermedades, como colitis ulcerativa, vasculitis o leucemia. De cualquier manera, las manifestaciones cutáneas atípicas no deben excluir la sospecha de enfermedad de Still en el adulto, porque también se describen, como prurito, lesiones acneiformes, dolor cutáneo, erupciones tóxicas, alopecia, angioedema, eritema migratorio crónico, placas o líneas pigmentadas persistentes, granulomas no caseificantes, placas mixtas, urticaria, vesículas-pústulas en manos y pies, piel de naranja difusa y eritema persistente generalizado.<sup>1</sup>

Los hallazgos histológicos muestran reacción inflamatoria no específica en la dermis, con infiltrado perivascular mononuclear o polimorfonuclear leve a moderado.<sup>2</sup>

Las artralgias y artritis tienen incidencia de 64 a 100%. La artritis puede ser leve al inicio, oligoarticular y transitoria, pero puede progresar a una forma más severa, destructiva, simétrica y poliarticular en un periodo de varios meses, y usualmente afecta las rodillas, las muñecas, los tobillos, y, a veces, los codos, la cadera, las articulaciones metacarpofalángicas, las metatarsofalángicas, las interfalángicas proximales y distales y la articulación temporo-mandibular.<sup>4,9</sup>

Se describieron cambios en la muñeca seis meses después del inicio de la enfermedad, con estrechamiento progresivo del espacio articular, especialmente carpo-metacarpal, con anquilosis que puede manifestarse en 1.5 a 3 años. Durante la fase inicial aguda de la enfermedad, los estudios de imagen no son de ayuda para establecer el diagnóstico, pero cerca de 41% de los pacientes tienen artritis no erosiva intercarpal y carpometacarpofalángica, con estrechamiento del espacio articular de la muñeca. El líquido sinovial con frecuencia aparece con leucocito-

sis, con predominio de polimorfonucleares, con cultivos negativos y ausencia de cristales.<sup>1-3,9</sup>

Las mialgias generalizadas regularmente aumentan con los picos febriles; tienen incidencia de 56 a 84%.<sup>1,4</sup> La hepatomegalia, alteración en las enzimas hepáticas, o ambas, aparecen en 50 a 75% de los pacientes.<sup>1,5,8</sup> La esplenomegalia afecta a 44% de los pacientes, las linfadenopatías también ocurren frecuentemente; en la biopsia se observa hiperplasia benigna de células B.<sup>5,6,9</sup>

El dolor de garganta es un síntoma típico que precede a la fiebre; ocurre al inicio de la enfermedad (particularmente durante el primer mes) en 69% de los pacientes y se atribuye a la inflamación de las articulaciones cricoaritenoides y a una faringitis aséptica no exudativa.<sup>2,9</sup>

En cuanto a la afectación cardiopulmonar, se reportaron casos con pleuritis (26%) o pericarditis (24%). También se describieron taponamiento, miocarditis, fibrosis pulmonar, derrame pleural y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.<sup>1</sup> Las manifestaciones cardíacas poco frecuentes son la insuficiencia mitral y aórtica.<sup>2</sup>

También se describieron complicaciones hematológicas, como aplasia pura de células rojas, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico, pancitopenia (puede deberse a síndrome hemofagocítico), anemia normocítica normocrómica con hemoglobina de 10 mg/dL o menos (comúnmente asociada con la actividad de la enfermedad) y trombocitosis. El linfoma maligno no debe descartarse debido a que puede ser parte de las complicaciones asociadas con la enfermedad. Finalmente, también se describieron casos de coagulación intravascular.<sup>1,9</sup>

El curso clínico se divide en tres grandes patrones con diferente implicación pronóstica:

1. Patrón limitado o monofásico: caracterizado por un episodio simple de enfermedad con síntomas sistémicos como fiebre, exantema, serositis y organomegalia. El tiempo medio de remisión es de nueve meses, con remisión en un año en la mayoría de los pacientes, con pronóstico favorable y escasas complicaciones graves de la enfermedad o del tratamiento.
2. Patrón intermitente o sistémico polifásico, marcado por llamaradas de enfermedad con o sin síntomas articulares; éstas son menos severas y pueden pasar varios años entre una y otra.
3. Patrón crónico articular: caracterizado por enfermedad activa persistente, dominada por manifestaciones articulares. La artritis puede ser severa y seguida de destrucción articular. A diferencia de la artritis reumatoide, la erosión no es temprana y se encuentra factor reumatoide y anticuerpos antipeptidos citrulinados; conlleva el peor pronóstico e implicaciones terapéuticas tempranas y agresivas. El riesgo de cronicidad es proporcional a la concentración de ferritina.<sup>1,6</sup>

### Laboratorio

La ferritina sérica y su fracción glucosilada generalmente son útiles como prueba diagnóstica y marcador de actividad. La ferritina es una proteína de fase aguda, asociada con el proceso inflamatorio. La inflamación está vinculada con el aumento de la descarga de ferritina por el sistema histiocitos-macrófagos y por hepatocitos dañados. Citocinas como IL-1B, IL-18, factor de necrosis tumoral  $\alpha$  e IL-6 inducen la mayor producción de ferritina. Sus concentraciones séricas más altas aparecen en pacientes con enfermedad de Still en el adulto, respecto a otros padecimientos autoinmunológicos o inflamatorios. Pueden documentarse con fre-



cuencia concentraciones entre 3,000 y 30,000 ng/mL (intervalo normal de 40 a 200 ng/mL), si bien se reportaron concentraciones mayores de 250,000 ng/mL. El punto de corte sugerente de enfermedad de Still en el adulto es mayor de 1,000 ng/mL (cinco veces por arriba del límite normal), con sensibilidad de 80 a 82% y 41 a 46% de especificidad. Las concentraciones séricas de ferritina se normalizan durante la remisión y esto es útil para evaluar la respuesta al tratamiento. Las concentraciones mayores de ferritina se asocian con el peor pronóstico.<sup>1,5,6</sup>

Las concentraciones de ferritina sérica también pueden elevarse en infecciones, cáncer, síndrome hemofagocítico o enfermedades hepáticas; su uso en la práctica clínica es limitado.<sup>1</sup>

Una herramienta más específica para el diagnóstico es la fracción de ferritina glucosilada. La glucosilación es un proceso en el que se protege a la ferritina de enzimas proteolíticas. Normalmente es de 50 a 80% de ferritina sérica glucosilada, mientras que en pacientes con enfermedad inflamatoria sólo es de 20 a 50%. Esto se explica por la saturación de los mecanismos de glucosilación que ocurre en las enfermedades inflamatorias y por disminución del aclaramiento de proteínas no glucosiladas por el sistema histofagocítico que ocurre específicamente en la enfermedad de Still en el adulto. La ferritina glucosilada persiste en concentraciones bajas, en la fase activa y en la remisión de la enfermedad, aunque no es útil para vigilar la respuesta al tratamiento.<sup>9</sup>

Aunado a la elevación de la concentración de ferritina sérica cinco veces el valor normal, más una fracción glucosilada de 20% o menos tiene especificidad diagnóstica de 93%, con sensibilidad sólo de 43%.<sup>1</sup>

Con frecuencia se reporta una marcada leucocitosis, a expensas de neutrófilos, probablemente secundaria a hiperplasia granulocítica de la

médula ósea. Sólo 2% de los casos tiene disminución de la cuenta leucocitaria, lo que dificulta aún más el diagnóstico.<sup>6,7,9</sup>

La elevación de DHL, GGT, AST, ALT y las bilirrubinas ocurre en 75% de los pacientes e incluso tienen elevación concomitante con la fiebre y con las exacerbaciones de la artritis.<sup>1,9</sup> El tiempo de evolución natural de la enfermedad de Still aún se desconoce debido a la falta de evidencia.<sup>6</sup>

### Diagnóstico

El diagnóstico es difícil debido a que las características clínicas y bioquímicas de la enfermedad de Still son muy inespecíficas, por lo que deben descartarse, primero, trastornos infecciosos, neoplásicos, alteraciones autoinmunitarias y autoinflamatorias, entre otros.<sup>5,6,8</sup>

Existen varios criterios de clasificación de esta enfermedad, todos desarrollados a través de estudios retrospectivos. Los criterios de Yamaguchi son los de mayor sensibilidad, con 96%, y especificidad de 92%; seguidos de los criterios de Cush y de Calabro, ambos con 81% de sensibilidad (Cuadro 2).<sup>2,5</sup>

En 2002, Fautrel y colaboradores propusieron un nuevo conjunto de criterios de clasificación, que incluían la fracción glucosilada de la ferritina sérica y excluían los criterios de exclusión. Esta clasificación era prometedora, porque tenía sensibilidad de 81% y especificidad de 98.5%; de cualquier manera, debe validarse en distintas poblaciones antes de llegar a ser aceptada en general (Cuadro 3).<sup>1,4</sup>

### Evaluación de la actividad

Para evaluar la actividad sistémica de la enfermedad se requieren dos o más de los siguientes: fiebre mayor a 39°C, exantema típico, leucocitosis mayor a 10,000 o con más de 90% de polimorfonucleares neutrófilos humanos, eleva-



**Cuadro 2.** Criterios de clasificación de Yamaguchi, 2002**Criterios mayores**

Fiebre de al menos 39°C, intermitente, de duración de una semana o más  
 Artralgias o artritis, de al menos dos semanas de duración  
 Exantema típico  
 Leucocitosis mayor de 10,000 por mm<sup>3</sup>, con 80% o más de polimorfonucleares

**Criterios menores**

Dolor de garganta  
 Linfadenopatías recientes o significativas  
 Hepatomegalia o esplenomegalia  
 Función hepática anormal  
 Anticuerpos antinucleares y factor reumatoide negativos

**Criterios de exclusión**

Infección  
 Cáncer  
 Otras enfermedades reumáticas

\*El diagnóstico requiere cinco o más criterios; dos de ellos deben ser mayores.

**Cuadro 3.** Criterios de clasificación propuestos por Fautrel y colaboradores, 2002**Criterios mayores**

Fiebre en picos mayores de 39°C  
 Artralgias  
 Exantema eritematoso transitorio  
 Polimorfonucleares mayores de 80%  
 Dolor de garganta  
 Ferritina glucosilada menor de 20%

**Criterios menores**

Exantema maculopapular  
 Leucocitosis mayor de 10,000 por mm<sup>3</sup>

\*El diagnóstico requiere cuatro o más criterios mayores o tres criterios mayores más dos criterios menores.

ción de la velocidad de sedimentación globular mayor a 20 mm/h. Para evaluar la actividad articular se requieren dos o más de los siguientes: rigidez matinal durante más de 30 minutos, poliartralgias y aumento del líquido sinovial. También puede evaluarse el HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) y el DAS-28 (*Disease Activity Score*).<sup>6</sup>

**Diagnóstico diferencial**

El diagnóstico es de exclusión y los diagnósticos diferenciales pueden ser muchos: afecciones

del tejido conectivo, principalmente lupus eritematoso sistémico,<sup>3</sup> alteraciones granulomatosas, distintos tipos de vasculitis, algunos virus (rubéola, parvovirus B19, coxsackie, HBV, EBV, CMB, VIH), endocarditis bacteriana, tuberculosis, sífilis, enfermedad de Lyme y neoplasias, así como síndromes paraneoplásicos, con tumor primario en el pulmón.<sup>1,5</sup>

**Tratamiento**

Las estrategias terapéuticas son empíricas, con información de tratamiento eficaz obtenida de



reportes de casos, estudios retrospectivos y pequeñas series de casos.<sup>8</sup>

El tratamiento de la enfermedad de Still en el adulto incluye antiinflamatorios no esteroides, glucocorticoides, y FARMES (fármacos modificadores de la enfermedad, como hidroxicloroquina, metotrexato, etc.) para controlar la artritis y las manifestaciones sistémicas.<sup>1,4</sup>

La primera línea de tratamiento la constituyen los antiinflamatorios no esteroides contra síntomas músculo-esqueléticos y fiebre, pero en monoterapia sólo controlan a 12% de los pacientes. La indometacina y el naproxeno parecen ser más efectivos para controlar la enfermedad, en comparación con los salicilatos.<sup>4,8</sup>

La mayoría de los pacientes con enfermedad de Still en el adulto es tratada con esteroides durante el curso de la enfermedad, con respuesta de 76 a 95%. De acuerdo con el patrón clínico, los pacientes pueden necesitar incrementar el tratamiento con esteroides: la prednisona se requiere en 57% de los pacientes, con un patrón de alivio espontáneo, en 67% con patrón intermitente y en 77% con patrón articular crónico.<sup>1,7,9</sup>

No existen estudios prospectivos clínicamente controlados acerca de la prescripción de FARMES en la enfermedad de Still en el adulto. En la práctica clínica su administración se recomienda para pacientes en los que falló la combinación de esteroides y antiinflamatorios no esteroides o cuando es necesario disminuir los esteroides.<sup>4</sup>

Para el tratamiento de la enfermedad de Still en el adulto se prescriben diversos fármacos que incluyen metotrexato, ciclosporina A, sulfasalazina, hidroxicloroquina, oro, penicilamina, azatioprina, ciclofosfamida, talidomida, inmunoglobulina intravenosa en dosis altas, agentes

anti-TNF- $\alpha$ , anakira y rituximab, con respuesta total de 40% en los estudios.<sup>8</sup>

La poliartritis es particularmente susceptible al metotrexato, aliviándola por completo en muchos pacientes, mientras que las manifestaciones sistémicas aún no están bien delimitadas. Se recomienda iniciar con dosis de 5 mg semanales y ajustar de acuerdo con la respuesta, con máximo de 20 mg.<sup>4</sup> En una serie de seis casos tratados con ciclosporina A se reportó alivio en 66% de los casos y mejoría en 33%.<sup>1,5</sup>

El tratamiento con sulfasalazina reportó alta toxicidad (60 vs 15% con otros medicamentos), por lo que hay que evitarla en pacientes con enfermedad de Still en el adulto.<sup>1</sup>

Pueden prescribirse dosis altas de inmunoglobulina para lograr el alivio y control temprano de la enfermedad antes de la administración de esteroides.<sup>8</sup>

Una remisión prolongada también se logra con trasplante autólogo de células madre, al seleccionar CD 34.<sup>1</sup>

Los agentes anti-TNF- $\alpha$  también se prescriben en estudios no controlados. En una serie observacional de 12 pacientes, la adición de etanercept para los regímenes preestudio de prednisona, metotrexato y antiinflamatorios no esteroides logró el aumento en el número de articulaciones dolorosas e inflamadas mayor a 63%. Aunque el infliximab, un quimérico monoclonal anticuerpos anti-TNF- $\alpha$ , parece ser efectivo en la enfermedad de Still en el adulto, un estudio de ocho pacientes, realizado en Europa, intentó evaluar el tiempo para lograr un resultado en pacientes tratados con infliximab después de fallar con otros tratamientos con esteroides y FARMES: la respuesta clínica y serológica mejoró rápidamente en 7 de 8 pacientes y 5 de ellos lograron alivio por largo tiempo, a pesar de discontinuar el tratamiento.<sup>8</sup>

El antagonista de receptor de IL-1 surgió recientemente y es una nueva posible opción terapéutica. La IL-6 es una citocina importante, implicada en la patogénesis de la enfermedad de Still en el adulto, y puede ser un objetivo prometedor, especialmente con el desarrollo del anticuerpo monoclonal anti-IL-6 humano tocilizumab. Está descrito un caso de enfermedad de Still en el adulto resistente, tratada exitosamente con rituximab.<sup>5,8</sup> Los factores de mal pronóstico incluyen resistencia a corticoesteroides, velocidad de sedimentación globular elevada y edad avanzada.<sup>7,8</sup>

## REFERENCIAS

1. Bagnari V, Colina M, et al. Adult-onset Still's disease. *Rheumatol Int* 2010;30:855-862.
2. Lee SJ, et al. Adult onset Still's disease as a cause of acute severe mitral and aortic regurgitation. *Korean J Intern Med* 2005;20:264-267.
3. Chen DY, Lin CC, et al. Involvement of TLR7 MyD88-dependent signaling pathway in the pathogenesis of adult-onset Still's disease. *Arthritis Res Ther* 2013;15:39.
4. Fujii T, Akizuki M, et al. Methotrexate treatment in patients with adult-onset Still's disease—retrospective study of 13 Japanese cases. *Ann Rheum Dis* 1997;56:144-148.
5. Wu N, Li Q, Gu CX, et al. Paraneoplastic syndrome mimicking adult-onset Still's disease caused by advanced lung cancer: a case report. *BMC Cancer* 2011;11:487.
6. Colina M, Ciancio G, et al. The evolution of adult-onset Still disease: an observational and comparative study in a cohort of 76 Italian patients. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41:279-285.
7. Kim HA, An JM, et al. Therapeutic responses and prognosis in Korean adult-onset Still's disease. *Nice, France*, 2011;23-25.
8. Kim HA, Sung JM. et al. Therapeutic responses and prognosis in adult-onset Still's Disease. *Rheumatol Int* 2012;32:1291-1298.
9. Diaz-Zamora G. Adult-onset Still disease masqueraded as sepsis. *Infect Dis Clin Pract* 2010;18:341-343.

## AVISO PARA LOS AUTORES

*Medicina Interna de México* tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: **[www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login](http://www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login)** podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.