



## Caso 1-2019:

### Enfermedad de Still del adulto Adult-Onset Still's Disease

Recibido: 18/02/2019

Aceptado: 21/10/2019

<sup>1</sup> Ana Elena Camacho Solís

<sup>2</sup> Gustavo Montero Solano

<sup>3</sup> Juan Carlos Vega Chaves

<sup>1</sup> Médico general, Universidad de Costa Rica.

<sup>2</sup> Médico residente de Geriátría y Gerontología, Universidad de Costa Rica, Hospital San Juan de Dios.

<sup>3</sup> Médico residente de Cardiología, Universidad de Costa Rica, Hospital San Juan de Dios.

#### Resumen

La enfermedad de Still del Adulto es una patología autoinflamatoria sistémica poligénica rara, pero clínicamente bien conocida. Debido a su aparición esporádica en adultos, con inicio inflamatorio potencialmente severo acompañado de un amplio espectro de manifestaciones y complicaciones, la enfermedad de Still del Adulto es un reto no resuelto para los clínicos, con opciones terapéuticas limitadas. En este artículo se presentará el caso de un paciente abordado en el Hospital San Juan de Dios, y posteriormente se detallará brevemente sobre generalidades de esta entidad, como presentación clínica, criterios diagnósticos, complicaciones asociadas y opciones terapéuticas.

#### Abstract

The adult-onset Still's disease is an autoinflammatory polygenic rare systemic condition, nonetheless, clinically well described. Because of its sporadic presentation in adults with a potential severe inflammatory start, linked to a broad spectrum of manifestations and complications, it presents as a non-solved challenge to clinicians, with limited therapeutic options. In this article a patient's case of the San Juan de Dios Hospital will be reviewed. Afterwards, general aspects such as clinical presentation, diagnostic criteria, associated complications and therapeutic options will be described.

#### Palabras clave

Enfermedad de Still del Adulto, enfermedad de Still, fiebre, brote cutáneo, síndrome de activación macrofágica, Criterios diagnósticos de Yamaguchi.

#### Key words

Adult-Onset Still's Disease, Still's disease, fever, rash, macrophage activation syndrome, Yamaguchi diagnostic criteria

## Introducción

La enfermedad de Still es una patología inflamatoria sistémica cuya etiología continúa siendo incierta<sup>1</sup>. La enfermedad lleva el nombre en honor al doctor George Still, quien en 1897 realizó la primera descripción en un grupo de 22 niños portadores de artritis idiopática juvenil<sup>2</sup>.

El diagnóstico es de exclusión y muy difícil de realizar, ya que no existen síntomas ni signos patognomónicos<sup>3</sup>. Sin embargo, es importante tenerlo en cuenta en los diagnósticos diferenciales de síndromes febriles con el fin de establecer un tratamiento temprano y prevenir las complicaciones asociadas<sup>2</sup>. La complicación más severa y con más tasa de mortalidad, es el síndrome de activación macrofágica, que se presenta en un 15% de los casos<sup>4</sup>.

Existen muy pocos estudios en pacientes portadores de esta enfermedad, lo que ha dificultado dilucidar la patogénesis y la fisiopatología, así como establecer el tratamiento más apropiado<sup>2</sup>.

Se presenta con similar incidencia en ambos géneros, y usualmente se presenta con un pico bimodal, el primero entre los 15 y 25 años de edad y el segundo pico de incidencia entre los 36 y 46 años de edad<sup>4</sup>.

En esta ocasión se describe un caso de un paciente masculino de 32 años, y una discusión con las principales características de la enfermedad.

## Caso clínico

Se trata de un paciente masculino de 32 años, con antecedente de etilismo, obeso, sin otras comorbilidades previamente conocidas, sin antecedentes heredo-familiares relevantes, quien previo buen estado general presenta un cuadro de dos semanas de evolución al ingreso caracterizado por sensación febril intermitente durante el día, escalofríos, astenia, adinamia, poliartalgias de intensidad severa, simétricas bilaterales de articulaciones pequeñas y grandes, sin artritis, discapacitante, con brote cutáneo máculo-papular color salmón en relación con los picos febriles, en muslos, brazos, abdomen y tórax.

El paciente no presentaba historia de síntomas respiratorios, urinarios, gastrointestinales, ni nexos epidemiológico infeccioso. Tampoco presentaba alopecia, úlceras orales, fenómeno de Raynaud, fotosensibilidad, dactilitis ni coxalgia. Consultó con médico particular 7 días previo a su admisión, e inicialmente se le brindó antibioticoterapia empírica con doxiciclina, ante sospecha de cuadro infeccioso bacteriano, sin respuesta.

El paciente cursaba taquicárdico, eupnéico, normoxémico, hemodinámicamente estable, sin alteración del sensorio, sin hallazgos patológicos desde el punto de vista cardiopulmonar, con abdomen blando depresible, sin datos de irritación peritoneal, con panículo adiposo importante, sin lograr palparse vísceromegalias, sin alteración al examen neurológico, con dolor a la movilización

■ **Fig 1.** Brote máculopapular asalmonado en tronco y extremidades asociado a pico febril



pasiva y activa de extremidades con edemas podálicos sin datos de trombosis venosa profunda, con brote cutáneo ya descrito.

En el contexto de un síndrome febril de causa desconocida, se ingresa al paciente y se completan estudios. En el hemograma no se evidenciaba anemia, las plaquetas estaban dentro de límites normales, con leucocitosis en 27mil, con predominio polimorfonuclear y 8% de bandas, con granulación tóxica. Las pruebas de función renal se encontraban dentro de límites normales, sin trastorno hidroelectrolítico. En las pruebas de función hepática se evidencia un patrón colestásico, además se documentó hipoalbuminemia e INR discretamente elevado.

Presentó reactantes de fase aguda con franca alteración, documentándose una velocidad de eritrosedimentación de tres cifras, una Proteína C reactiva en 57, con procalcitonina levemente elevada, y ferritina mayor de 40 000. Su perfil lipídico evidenciaba HDL disminuido, LDL y triglicéridos dentro de rango de normalidad. Contaba con anticuerpos anti-núcleo negativos y factor reumatoide negativo.

Desde el punto de vista infeccioso, se tomaron hemocultivos (en tres momentos distintos), urocultivo, coprocultivo, serologías por VIH, virus Ebstein Barr, virus herpes simple tipo 1 y 2, Citomegalovirus, virus de hepatitis A, B y C, Leptospira, sin documentarse alguno de estos positivo.

Además, el electrocardiograma y la radiografía de tórax dentro de límites normales. Se complementó con ultrasonido de abdomen que mostró datos de hepatopatía crónica incipiente, sin hallazgos compatibles con proceso infiltrativo. En ultrasonido de cuello se documentaron adenopatías de aspecto reactivo. No hubo datos de lesiones infiltrativas en ultrasonido de cuello, ultrasonido de abdomen, gastroscopía ni colonoscopia. En la gastroscopía se evidenció gastropatía hipertensiva, en relación con su hepatopatía incipiente de probable etiología alcohólica.

Habiendo descartado etiología infecciosa, paraneoplásica y otras causas autoinmunitarias de síndrome febril sin causa evidente, se plantea como probabilidad diagnóstica enfermedad de Still del Adulto. Se inicia tratamiento con corticoesteroides sistémicos, metrotexate y AINEs con adecuada evolución clínica y analítica. Se egresa al paciente con franca mejoría sintomática y se difiere a la consulta externa de reumatología para seguimiento.

## Presentación clínica

El desarrollo de la enfermedad se debe en primera instancia a una activación desproporcionada y patológica de la respuesta inflamatoria, dada por algún factor desencadenante, la mayoría de ocasiones desconocido<sup>1</sup>.

Las tres características clínicas principales son: presencia de fiebre, brote cutáneo y afectación articular. Otras de las manifestaciones más frecuentes incluyen odinofagia, mialgias, afectación de la función hepática y presencia de adenopatías cervicales y esplenomegalia<sup>2</sup>.

El brote cutáneo por lo general es máculopapular, eritematoso, y en ocasiones prurítico<sup>3</sup>. Afecta principalmente el tronco, el tercio proximal de las extremidades y las zonas de presión y se desencadena y exacerba durante los episodios febriles. Frecuentemente el brote desarrolla dermografismo y en ocasiones persisten pápulas o placas pruríticas y brotes urticariformes<sup>3</sup>. En la figura 1 se muestra el brote clásico de un paciente con enfermedad de Still.

El compromiso articular se presenta casi de forma invariable, presentándose artralgia con artritis con predominio en muñecas, rodillas y tobillos<sup>2</sup>.

Se describen tres patrones clínicos; monocíclico el cual se presenta con un episodio sistémico único, policíclico caracterizado por episodios múltiples interrumpidos por períodos de remisión de hasta meses y el patrón crónico presentándose de forma persistente<sup>4</sup>.

■ Fig 2. Brote máculopapular en tronco característico de enfermedad de Still



## Complicaciones asociadas

La complicación más severa es el síndrome de activación macrofágica, que se presenta entre el 10 y 15% de los casos<sup>4</sup>. Otras complicaciones frecuentes incluyen serositis (pleuritis y pericarditis) que pueden asociar taponamiento cardíaco<sup>1</sup>. Complicaciones pulmonares y cardíacas como neumonía intersticial, síndrome

de distress respiratorio y hemorragia alveolar difusa, hipertensión arterial pulmonar<sup>2</sup>. A nivel neurológico se puede presentar compromiso de pares craneales, eventos isquémicos y meningitis<sup>1</sup>.

Puede haber compromiso hepático, daño renal con nefritis túbulo intersticial, glomerulonefritis o depósitos de amiloide a nivel renal, y complicaciones hematológicas severas como coagulación intravascular diseminada y púrpura trombocitopénica trombótica<sup>1</sup>. En el cuadro 1 se listan las complicaciones mas severas.

■ **Cuadro 1:** Complicaciones más severas asociadas a enfermedad de Still<sup>1</sup>.

|                                      |
|--------------------------------------|
| Síndrome de activación macrofágica   |
| Coagulación intravascular diseminada |
| Púrpura trombocitopénica trombótica  |
| Hemorragia alveolar difusa           |
| Meningitis aséptica                  |
| Hipertensión arterial pulmonar       |

**Diagnóstico**

La enfermedad de Still del adulto es un diagnóstico clínico, para el cual actualmente no hay una prueba diagnóstica definitiva. Al ser una entidad de presentación heterogénea, de baja prevalencia y cuyos hallazgos se traslapan con múltiples otras condiciones, es además un diagnóstico de exclusión. Dentro del diagnóstico diferencial se encuentran las enfermedades infecciosas, hematológicas, neoplásicas, autoinmunes y autoinflamatorias, además de reacciones a medicamentos<sup>5</sup>.

Se han propuesto al menos 7 criterios diagnósticos, basados en combinaciones de hallazgos clínicos y de laboratorio. Los más ampliamente utilizados en la práctica clínica son los criterios de Yamaguchi, los cuales poseen una sensibilidad del 96.2% y una especificidad del 92.1%, siendo éstos los más sensibles. Éstos incluyen 4 criterios mayores y 5 criterios menores, los cuales se muestran en el cuadro 2. Para establecer el diagnóstico, se requieren 5 o más criterios, de los cuales al menos dos deben ser mayores. Además, incluye dentro de sus criterios de exclusión a las infecciones, malignidad y otras enfermedades reumatológicas<sup>6</sup>.

■ **Cuadro 2:** Criterios diagnósticos de Yamaguchi para enfermedad de Still<sup>6</sup>.

| Criterios mayores   | Criterios menores  |
|---|--|
| Fiebre mayor a 39°C de más de 1 semana de duración.       | Odinofagia   |
| Artralgias por dos o más semanas.                         | Esplenomegalia   |
| Brote cutáneo típico.                                     | Alteración en pruebas de función hepática                      |
| Leucocitosis más de 10000/mm3 con más de 80% neutrófilos. | Adenopatías  |
|   | Negatividad del factor reumatoide y anticuerpos antinucleares. |

En el 2002, Fautrel et al propusieron nuevos criterios de clasificación tras el hallazgo de la utilidad de la ferritina glicosilada como biomarcador, con la ventaja de no incluir criterios de exclusión. Éstos se dividen en 6 mayores y en 2 menores, los cuales se muestran en el cuadro 3. El diagnóstico se confirma al cumplir 4 criterios mayores, o con la combinación de 3 criterios mayores y dos menores. Al aplicar los criterios de Fautrel, se obtiene una sensibilidad del 80.6% y una especificidad del 98.5%, siendo éstos los más específicos en comparación con los demás criterios propuestos<sup>6</sup>. Dentro de las desventajas de los criterios de Fautrel se destaca que la determinación del porcentaje de ferritina glicosilada es una prueba que usualmente no está disponible, y que las alteraciones en ésta pueden ser tardías<sup>7</sup>.

■ **Cuadro 2:** Criterios diagnósticos de Yamaguchi para enfermedad de Still<sup>6</sup>.

| Criterios mayores         | Criterios menores                         |
|---------------------------|---|
| Fiebre mayor a 30°C       | Brote maculopapular                       |
| Artralgias                | Leucocitosis mas de 10000/mm <sup>3</sup> |
| Brote cutáneo transitorio |   |
| Faringitis                |   |
| Mas de 80% neutrófilos    |   |

## Laboratorio y gabinete

Los principales hallazgos de laboratorio son la elevación de velocidad de eritrosedimentación y de la proteína C reactiva. Un hallazgo particular es que los niveles de ferritina por lo general se encuentran más elevados con respecto a otros procesos autoinmunes, infecciosos, inflamatorios y neoplásicos. Además, es característico encontrar leucocitosis con neutrofilia hasta en el 98% de los casos, la trombocitosis y anemia por enfermedad crónica son frecuentes<sup>1</sup>.

Los niveles de ferritina mayores a 684ng/ml acompañados de plaquetas por debajo de 180 000, elevación de AST por arriba de 48U/l, o triglicéridos por arriba de 156 mg/dl permiten establecer el diagnóstico de síndrome de activación macrofágica<sup>2</sup>.

Las enzimas hepáticas pueden estar elevadas hasta en el 40% de los pacientes, y en la gran mayoría de casos los niveles de bilirrubinas son normales. La ferritina se encuentra elevada casi de forma invariable. Los trastornos de coagulación como elevación de tiempo de protrombina harían sospechar coagulación intravascular diseminada<sup>4</sup>.

Los estudios radiológicos pueden revelar inflamación de tejido blando, derrame articulares o desmineralización periarticular. La reconstrucción tomográfica con emisión de positrones con 18 FDG muestra hipermetabolismo de ganglios linfáticos, lo que ayuda a orientar hacia el diagnóstico<sup>4</sup>.

## Asociación con malignidad

Dentro del diagnóstico diferencial, es importante considerar la posibilidad de un proceso de malignidad asociado. Se ha descrito una asociación temporal entre el inicio de síntomas de enfermedad de Still y el desarrollo de procesos neoplásicos, dentro de la cual se ha enfatizado el concepto de que éstos pueden no presentarse hasta meses o años después. Las neoplasias hematológicas y los tumores sólidos son las malignidades más comúnmente relacionadas con un síndrome similar a ESA. Tradicionalmente, los linfomas son conocidos imitadores de la sintomatología de ESA, y tanto los linfomas de células B como de células T se han visto asociados con esta entidad. Del mismo modo, se han vinculado en menor grado a la leucemia y los síndromes mielodisplásicos<sup>8</sup>. Con respecto a los tumores sólidos, el carcinoma ductal de mama es la entidad histológica más frecuentemente

asociada, seguida del cáncer de pulmón de células no pequeñas<sup>3</sup>. En estos casos, se ha observado una resolución de los síntomas sistémicos similares a la ESA después de la resección quirúrgica del tumor<sup>8</sup>.

## Tratamiento

En la actualidad el tratamiento es empírico, basado principalmente en evidencia retrospectiva proveniente de series de casos y derivado del manejo de artritis reumatoide y artritis idiopática juvenil. Las metas del tratamiento son el control de los síntomas y los marcadores de inflamación, así como la prevención de complicaciones a largo plazo<sup>9</sup>.

La primera línea consta del uso de antiinflamatorios no esteroideos para el control de sintomatología en enfermedad leve a moderada, siendo la indometacina a dosis altas la más efectiva<sup>4</sup>. Sin embargo, la mayoría de los pacientes va a requerir el tratamiento con corticoesteroides, los cuales poseen tasas de respuesta de hasta un 60-70%. Usualmente se inicia a dosis equivalentes de prednisona 0.5-1mg/kg/d, con posterior disminución gradual dentro de 4-6 semanas. En algunos casos, como en la presencia de afectación visceral o complicaciones, se recomienda iniciar a dosis altas por vía IV<sup>1</sup>.

Desafortunadamente, aproximadamente un 45% de los pacientes se vuelven dependientes de la terapia continua con esteroides, por lo cual usualmente se requiere el uso de medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad como segunda línea. El más ampliamente utilizado es el metotrexato, pero también se ha descrito el uso de azatioprina, leflunomida, hidroxicloroquina y ciclosporina A<sup>7</sup>.

La falta de respuesta al tratamiento a ambas líneas de tratamiento puede identificar pacientes refractarios a terapia convencional, sin embargo, no hay una definición establecida. En estos pacientes se puede considerar el uso de agentes biológicos, los cuales han demostrado la capacidad de inducir respuesta clínica e incluso remisión en la mayoría de los pacientes. Los principales mecanismos para estos fármacos son el antagonismo de IL-1 (Anakinra, Canakinumab y Riloncept), antagonismo de IL-6 (Tocilizumab) y la inhibición de TNF (Infliximab, Etanercept y Adalimumab). Adicionalmente, se está estudiando el rol de el antagonismo de IL-18 dado la importancia como mediador patogénico en la enfermedad<sup>1</sup>.

## Conclusiones

La enfermedad de Still del adulto es una patología inflamatoria sistémica de la cual existe muy poca o nula evidencia contundente que permita definir su etiología, fisiopatología y tratamiento apropiado. Al asociar complicaciones severas es importante tenerla presente en el diagnóstico diferencial de procesos febriles y crónicos, especialmente ante la ausencia de positividad de factor reumatoide y anticuerpos antinucleares. Sin embargo, es un diagnóstico de exclusión una vez descartados procesos neoplásicos, infecciosos u otras patologías reumáticas.

## Bibliografía

1. Giacomelli R, Ruscitti P, Shoenfeld Y. *A comprehensive review on adult onset Still's disease*. Journal of Autoimmunity. 2018;93:24-36.
2. Narula N, Narula T, Abril A. *Seizing the clinical presentation in adult onset Still's disease*. An extensive literature review. Autoimmunity Reviews. 2015; 472–477.
3. Narváez J. *Adult onset Still's disease*. Med Clin(-Barc). 2018;150(9):348-353.
4. Castañeda S, Blanco R, González-Gay M. *Adult-onset Still's disease: Advances in the treatment*. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2016;30(2):222-238.
5. Mitrovic S, Fautrel B. *New Markers for Adult-Onset Still's Disease*. Joint Bone Spine. 2018;85(3):285-293.
6. Lebrun D, Mestrallet S, Dehoux M, Golmard J, Granger B, Georgin-Lavialle S et al. *Validation of the Fautrel classification criteria for adult-onset Still's disease*. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2018;47(4):578-585.
7. Govoni M, Bortoluzzi A, Rossi D, Modena V. *How I treat patients with adult onset Still's disease in clinical practice*. Autoimmunity Reviews. 2017;16(10):1016-1023.
8. Sun N, Brezinski E, Berliner J, Haemel A, Connolly M, Gensler L et al. *Updates in adult-onset Still disease: Atypical cutaneous manifestations and associations with delayed malignancy*. Journal of the American Academy of Dermatology. 2015;73(2):294-303.
9. Mahroum N, Mahagna H, Amital H. *Diagnosis and classification of adult Still's disease*. Journal of Autoimmunity. 2014;48-49:34-37.