



Informe de caso

Una patología poco frecuente: la enfermedad de Still del adulto. Experiencia clínica con 17 casos



Álvaro José Muriel R. ^{a,*}, Jorge Manuel Rueda G. ^{a,b}, Herman González Buriticá ^{a,b}
y Orlando Castaño C. ^a

^a Facultad de Medicina, Universidad Libre, Seccional Cali, Cali, Colombia

^b Centro Médico Imbanaco, Cali, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de julio de 2015

Aceptado el 28 de enero de 2016

On-line el 19 de marzo de 2016

Palabras clave:

Enfermedad de Still del adulto

Fiebre de origen desconocido

Serie de casos

R E S U M E N

Objetivo: Dar a conocer la experiencia clínica en el mundo real y los resultados clínicos del manejo de los pacientes con enfermedad de Still del adulto.

Materiales y métodos: Se realiza un estudio retrospectivo de serie de casos, de 17 casos con diagnóstico de enfermedad de Still del adulto, en 2 clínicas de nivel 3 de Santiago de Cali, Colombia, en el periodo comprendido entre 2009 y 2014.

Resultados: De los 17 casos diagnosticados y tratados se encontró que en el 50% de los pacientes había una elevación de ferritina de 5 veces su valor normal, siendo útil en el diagnóstico, menos del 50% de los casos fueron en menores de 40 años, alrededor del 50% de la población requirió tratamiento combinado y 2 pacientes requirieron terapia biológica para el control de sus síntomas. Se usaron los criterios de Yamaguchi para la correlación diagnóstica.

Conclusiones: La enfermedad de Still del adulto es una enfermedad rara que requiere alto índice de sospecha pero debe ser una enfermedad de descarte y, generalmente, siempre requiere manejo con esquemas combinados para mejorar la calidad de vida del paciente.

© 2016 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

Adult onset Still disease: a rare condition. clinical experience with 17 cases

A B S T R A C T

Objective: To present current clinical experience and the clinical outcomes in the management of patients with adult Still disease.

Materials and methods: A retrospective study of a case series was conducted on of 17 cases diagnosed with adult Still disease during a period between 2009 and 2014 in 2 tertiary hospitals in Santiago de Cali.

Keywords:

Still's disease adult-onset

Fever of unknown origin

Number of cases

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alvaro.m16@hotmail.com (Á.J. Muriel R.).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2016.01.003>

0121-8123/© 2016 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Results: Of the 17 cases diagnosed and treated, it was found that 50% of patients had an elevated ferritin five times its normal value, being useful in the diagnosis. Less than 50% of cases were under 40 years, and about 50% of the population required combined treatment, with two patients requiring biological therapy to control their symptoms. Yamaguchi criteria were used for diagnostic correlation.

Conclusions: Adult Still's disease is a rare disease that requires a high index of suspicion, but it must be a disease to rule out, and it always requires management generally combined with schemes to improve the quality of life of patients.

© 2016 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad de Still del adulto (ESA) es una enfermedad sistémica, poco frecuente, de etiología desconocida y de características inflamatorias, con un amplio espectro en su presentación clínica. No hay datos epidemiológicos acerca de su incidencia o prevalencia, ni tampoco se cuenta con una prueba diagnóstica patognomónica, dado su comportamiento y la falta de pruebas diagnósticas es considerado un diagnóstico de exclusión. Se han propuesto diversos criterios para su diagnóstico, entre los cuales están los de Yamaguchi que permiten un abordaje diagnóstico acertado¹.

La fisiopatología de la ESA aún no es entendida del todo. Se han postulado numerosas causas como agentes infecciosos, factores genéticos y alteración de la regulación de la respuesta inmune y la apoptosis, pero aún no hay datos concretos²⁻⁶. Los agentes infecciosos postulados, basados en relaciones temporales entre el inicio de la enfermedad y la evidencia serológica, son el parvovirus B19, rubeola, echovirus 7, Epstein-Barr, citomegalovirus, Coxsackie B4, *Chlamydia* y *Yersinia*, sin embargo, no se ha logrado establecer una relación definitiva².

Las vías inmunológicas de la enfermedad han sido atribuidas como las más significativas en la fisiopatología. Los estudios han demostrado que las interleucinas (IL) proinflamatorias juegan un rol vital en la patogénesis^{7,8} y se han detectado niveles de IL-1 elevados en enfermedad no tratada, lo que se ha correlacionado con la severidad y actividad de la enfermedad⁹. Así mismo, esta respuesta de fase aguda es considerada la responsable de la estimulación para la síntesis de ferritina y, particularmente, la IL-18 favorece dicha estimulación y juega un rol importante en las manifestaciones de la enfermedad, al correlacionarse con los niveles de neutrófilos en sangre¹⁰.

Las principales manifestaciones de la enfermedad son fiebre intermitente de predominio vespertino, generalmente menor a 4 h, asociada a erupción maculopapular asalmónada evanescente en tronco y extremidades. Puede acompañarse de compromiso articular que compromete principalmente muñecas, rodillas y tobillos, aunque puede afectarse cualquier articulación, además suele ser simétrica y de forma bilateral. Puede presentarse además odinofagia, hepatoesplenomegalia y manifestaciones graves como pleuropericarditis, derrame pleural y neumonitis intersticial^{11,12}. Paraclínicamente puede cursar con leucocitosis y neutrofilia hasta en más del 80% de los casos, alteraciones de pruebas de función hepática,

elevación de ferritina hasta 5 veces el valor superior normal y elevación de ferritina glucosilada. Los hemocultivos y pruebas de autoinmunidad son negativos¹³. Se han empleado diversos criterios de clasificación, siendo los de Yamaguchi los más usados dada su sensibilidad (93%). Otros conocidos son los de Cush y Fautrel con sensibilidad del 80% para ambos¹¹.

Se presenta una serie de 17 casos diagnosticados en la ciudad de Santiago de Cali, en 2 centros de nivel 3 de la ciudad. Se hace la descripción clínica de los pacientes, el método diagnóstico y se describe cómo fue el tratamiento de los pacientes y los resultados obtenidos previamente. La falta de evidencia, por la baja prevalencia de la enfermedad, motiva la realización de este tipo de serie de casos para una mejor comprensión del comportamiento de la enfermedad en nuestra población.

Materiales y métodos

Estudio retrospectivo de serie de casos. Se estudiaron 17 casos con diagnóstico de ESA basados en criterios Yamaguchi, en 2 clínicas nivel 3 de Santiago de Cali, en el periodo comprendido entre 2009 y 2014 (15 del Centro Médico Imbanaco y 2 de la Corporación Comfenalco Valle Unilibre). Se analiza edad, sexo, clasificación clínica, tiempo transcurrido entre el inicio de síntomas y el diagnóstico, tratamiento empleado, características clínicas y de laboratorio. Para los análisis se utilizaron únicamente porcentajes (tabla 1).

Resultados

Características clínicas de los pacientes

El curso de la enfermedad tuvo una duración aproximada de 40 días entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico. Los casos de diagnóstico rápido estuvieron vinculados a una consulta más oportuna a un reumatólogo. El 95% de los pacientes presentaron fiebre, todos desde el inicio de la enfermedad. Todos los pacientes presentaron rash cutáneo característico. El 86% de los pacientes presentaron compromiso articular en algún momento de la enfermedad, generalmente asociado a los episodios febriles. La mitad de los pacientes cursaron con odinofagia y el 30% del total presentaron adenopatías palpables al examen físico. Solo un paciente presentó hepatomegalia con alteración transitoria de pruebas de función hepática (fig. 1).

Tabla 1 – Características clínicas de los pacientes que fueron motivo de estudio en el artículo

	Total n = 17	Hombre 10 (58%)	Mujer 7 (41%)
Edad (años)	36 (±17)	40 (±19)	28 (±6)
Sistémico n (%)	14 (80%)	8 (80%)	6 (80%)
Policíclico n (%)	1 (6%)	0	1 (20%)
Crónico n (%)	2 (13%)	2 (20%)	0
Confirmación clínica (%)	100%	100%	100%
Biopsia cutánea (%)	26%	30%	20%

Características de laboratorio de los pacientes

La gran mayoría de los pacientes (93%) presentó leucocitosis con neutrofilia (≥ 10.000 leucocitos/mm³, $\geq 80\%$ neutrófilos), sin tener clara correlación con alteración en el nivel de plaquetas. Los reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación, proteína C reactiva) se caracterizan por estar elevados en el 86% de los pacientes. Todos los pacientes cursaron con autoanticuerpos negativos. El 80% de los pacientes se cultivaron sin tener germen aislado. Se realizó biopsia cutánea en el 26% de los pacientes, procesada en el mismo laboratorio, cuyo resultado muestra reacción inflamatoria sin germen identificado en las muestras.

Tratamiento

Todos los pacientes recibieron esteroides como base del tratamiento médico con adecuada respuesta. Los antiinflamatorios no esteroideos fueron usados en la mitad de los pacientes y con respuesta limitada. Es necesario mencionar que no hubo un esquema estándar utilizado. Ningún paciente recibió monoterapia. El 50% de los pacientes recibió tratamiento con esteroides, metotrexato e hidroxicloroquina con adecuada respuesta. El 33% de los pacientes recibió manejo con esteroides e hidroxicloroquina, de igual manera, con buena respuesta. No se puede afirmar que un esquema terapéutico es mejor que otro, dado que no es la prioridad del presente texto, ni hay estudios de bioequivalencia, pero podemos decir que el esquema combinado marcó la diferencia. Solo uno de los pacientes usó tratamiento biológico como primera línea, sin uso previo de otro esquema terapéutico, con el cual hubo mejoría de los síntomas. La escogencia entre los diferentes esquemas terapéuticos, por cada reumatólogo, se basó en el

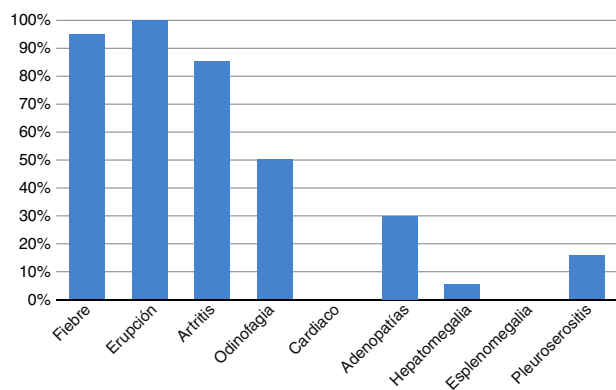


Figura 1 – Características clínicas en escala porcentual según los datos obtenidos de todos los pacientes.

grado de compromiso de la enfermedad al momento del diagnóstico.

Discusión

Describimos una serie de 17 casos de ESA de inicio en el adulto. Los síntomas más prevalentes fueron la fiebre, erupción maculopapular y las poliartalgias, en cuanto a hallazgos paraclínicos los más prevalentes fueron las leucocitosis con neutrofilia, reactantes de fase aguda elevados e hiperferritinemia. Los criterios de Yamaguchi se cumplieron en la mayoría de nuestros pacientes, sugiriendo ser estos los más apropiados, como se ha mencionado en estudios anteriores¹⁴. Cabe resaltar la importancia diagnóstica y en el seguimiento de la ferritina a lo largo de diferentes estudios^{15,16}, en nuestra serie se evidenció que en más del 50% de los pacientes estuvo presente un valor por encima de lo normal, dado que aún no han sido validadas como parte del método diagnóstico se ha sugerido que pueden ser herramientas orientadoras.

Tal y como se ha mencionado en las diferentes series de casos que hablan del tratamiento en esta patología^{17,18}, se inició manejo con esteroides en el 100% de los pacientes con lo cual se logró remisión de los síntomas, sin embargo, para mantener la remisión de la enfermedad se usaron medicamentos moduladores de la enfermedad de forma combinada en el 50% de los pacientes, ya que como monoterapia no se logró la remisión esperada y comentada en estudios del 76%. No se administró otro tipo de medicamentos moduladores como leflunomida, azatioprina, ciclosporina o micofenolato. Por otro lado, en aquellos pacientes con presentación más severa se decidió iniciar tratamiento con terapia biológica con tocilizumab, uno como primera línea por la severidad de los síntomas y otro por falla terapéutica con hidroxicloroquina, leflunomida y prednisolona, ya que no fue posible disminuir dosis de prednisolona por debajo de 15 mg/día. Al comparar los resultados con tocilizumab, que ha sido evaluado en otras series de casos y en un estudio multicéntrico, retrospectivo, abierto^{19,20}, con el nuestro se encontraron resultados similares tras fracasos con medicamentos de primera línea, aunque sabemos que no es la terapia biológica de primera elección, no fue posible usar el anakinra por no disponibilidad en nuestro país²¹.

En nuestro país se realizó una serie de casos que muestra que hay pacientes que tienen formas de presentación atípicas y con mayor compromiso sistémico²², sin embargo, al comparar dichos resultados con nuestra serie encontramos que no hay mucha similitud en la frecuencia de aparición de presentaciones severas y creemos que el curso de la enfermedad tiende a ser más benigno dada la forma de presentación en

nuestra serie de casos. Esto podría explicarse porque los sitios de donde fueron tomados los pacientes son de alta complejidad y llegan los casos más severos.

No existen ensayos clínicos controlados y aleatorizados que evalúen el tratamiento de esta enfermedad y la información que disponemos viene de estudios observacionales, por lo que consideramos que la pauta terapéutica definitiva debe hacerse con 2 medicamentos moduladores de la enfermedad y según la presentación y gravedad de los síntomas iniciar terapia biológica para lograr una remisión completa de la enfermedad. En nuestro medio el medicamento a iniciar será el tocilizumab, sin embargo, destacamos que el ideal sería el anakinra.

Conclusión

La ESA es una patología infrecuente que representa un gran reto diagnóstico en el contexto de fiebre de origen desconocido, se debe tener un alto índice de sospecha pero debe ser un diagnóstico de exclusión. Dado que esta enfermedad es rara no hay estudios epidemiológicos suficientes para caracterizar su prevalencia e incidencia mundial. Es necesaria una historia clínica adecuada, un buen examen físico, hacer un buen diagnóstico diferencial y aplicar los criterios clínicos y paraclínicos para poder llegar a alcanzar el diagnóstico e iniciar el tratamiento adecuado con un esquema combinado, generalmente, para mejorar la calidad de vida del paciente.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

Los autores no recibieron financiación para la elaboración de este manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Centro Médico Imbanaco y a la Corporación Comfenalco Valle Unilibre que son los sitios de donde se obtuvo la información de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1992;19(3):424-30.
2. Wouters JM, van der Veen J, van de Putte LB, de Rooij DJ. Adult onset still's disease and viral infections. *Ann Rheum Dis.* 1988;47:764-7.
3. Chen DY, Chen YM, Lan JL, Tzang BS, Lin CC, Hsu TC. Significant association of past parvovirus B19 infection with cytopenia in both adult-onset still's disease and systemic lupus erythematosus patients. *Clin Chim Acta.* 2012;413:855-60.
4. Fujii T, Nojima T, Yasuoka H, Satoh S, Nakamura K, Kuwana M, et al. Cytokine and immunogenetic profiles in Japanese patients with adult Still's disease. Association with chronic articular disease. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40:1398-404.
5. Choi JH, Suh CH, Lee YM, Suh YJ, Lee SK, Kim SS, et al. Serum cytokine profiles in patients with adult onset still's disease. *J Rheumatol.* 2003;30:2422-7.
6. Chen DY, Hsieh TY, Hsieh CW, Lin FJ, Lan JL. Increased apoptosis of peripheral blood lymphocytes and its association with interleukin-18 in patients with active untreated adult-onset still's disease. *Arthritis Rheum.* 2007;57:1530-8.
7. Chen DY, Lan JL, Lin FJ, Hsieh TY, Wen MC. Predominance of Th 1 cytokine in peripheral blood and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1300-6.
8. Chen DY, Lan JL, Lin FJ, Hsieh TY. Proinflammatory cytokine profiles in sera and pathological tissues of patients with active untreated adult onset still's disease. *J Rheumatol.* 2004;31:2189-98.
9. Fitzgerald AA, Leclercq SA, Yan A, Homik JE, Dinarello CA. Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset still's disease. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1794-803.
10. Kawashima M, Yamamura M, Taniai M, Yamauchi H, Tanimoto T, Kurimoto M, et al. Levels of interleukin-18 and its binding inhibitors in the blood circulation of patients with adult-onset still's disease. *Arthritis Rheum.* 2001;44:550-60.
11. Iglesias A, Panqueva U, Toro C, Mejía J, Rondón F, Restrepo JF, et al. Enfermedad de Still: una perspectiva histórica y una revisión actual. *Rev Colomb Reumatol.* 2008;15(3):197-206.
12. Posada A, Yepes V, Aguirre H, Quevedo M. Enfermedad de Still del adulto asociado a compromiso pulmonar. *Rev Arg Reumatol.* 2014;25(2):42-6.
13. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:564-72.
14. Ohta A, Yamaguchi M, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima H, Kashiwagi H, et al. Adult Still's disease: a multicenter survey of Japanese patients. *J Rheumatol.* 1990;17:1058-63.
15. Chanquero L. Enfermedad de Still del adulto y valor diagnóstico de la ferritina sérica. *Reumatología.* 2001;17(4):179-83.
16. Akritidis N, Giannakakis I, Giouglis T. Ferritin levels and response to treatment in patients with adult Still' disease. *J Rheumatol.* 1996;23(1):201-2.
17. Reginato AJ, Schumacher HR Jr, Baker DG, O'Connor CR, Ferreiros J. Adult onset Still's disease: experience in 23 patients and literature review with emphasis on organ failure. *Semin Arthritis Rheum.* 1987;17:39-57.
18. Masson C, Le Loet X, Liote F, Renou P, Dubost JJ, Boissier MC, et al. Adult Still's disease. Part II. Management, outcome, and prognostic factors. *Revue du Rhumatisme.* 1995;62:758-65.

19. Andrade-Ortega L. Eficacia de tocilizumab en enfermedad de Still del adulto refractaria; a propósito de 2 casos. *Reumatol Clin.* 2014;10(3):191-200.
20. Ortiz Sanjuán F, Blanco R, Calvo-Rio V. Efficacy of tocilizumab in conventional treatment refractory adult-onset still's disease: multicenter retrospective open-label study of thirty-four patients. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:1659-65.
21. Laskari K, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Efficacy and long-term follow-up of IL-1R inhibitor anakinra in adults with Still's disease: a case-series study. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R91.
22. Panqueva U, Ramírez LA, Restrepo JF, Rondón F, Mora S, Valle R, et al. Enfermedad de Still del adulto: estudio de cohorte. *Rev Colomb Reumatol.* 2009;16(4):336-41.