

Enfermedad de Still del Adulto y Valor Diagnóstico de la Ferritina Sérica

Leonardo Chanqueo C.

Becado Medicina Interna
Hospital San Juan de Dios

Generalidades

La Enfermedad de Still corresponde a un desorden inflamatorio sistémico, de etiología desconocida, caracterizado por fiebre en aguja, dolor faríngeo, compromiso articular, rash maculopapular evanescente, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia y leucocitosis (1).

Fue descrita inicialmente en niños por George Still en 1897, restringida ahora a la Artritis Reumatoidea Juvenil de forma sistémica. En 1971, E. Bywaters describe 14 casos de comienzo de esta entidad nosológica en adultos, conocida desde entonces como Enfermedad de Still del Adulto (ESA) (2, 3).

El diagnóstico de la Enfermedad de Still del Adulto requiere una alta sospecha clínica: no hay características patognomónicas clínicas ni de laboratorio.

Se han propuesto diversos criterios de clasificación y diagnóstico, y desde hace un tiempo se ha sugerido que la ferritina sérica puede ser usada como apoyo diagnóstico, en la decisión de tratamiento y seguimiento de la enfermedad (4).

Características de la Enfermedad de Still del Adulto

Epidemiología

Ha sido difícil estimar la frecuencia de esta enfermedad; no hay reportes sobre la prevalencia en nuestro país. Un reciente estudio japonés calculó una prevalencia de 0,73 y 1,47 por 100.000 personas y una incidencia de 0,22 y 0,34 por 100.000 personas en hombres y mujeres, respectivamente (5).

Se describe una distribución bimodal por edad con un *peak* entre los 15 y 25 años y otro entre los 36 y 46 años.

Etiología

La etiología de la ESA es desconocida. Una variedad de infecciones ha sido sugerida, entre ellas, infecciones virales (rubéola, echovirus 7, EBV, parotiditis, CMV, parainfluenza) y bacterianas (*Yersinia enterocolitica*, *Mycoplasma pneumoniae*). También se han descrito factores genéticos involucrados, como HLA B 17, B 18, B 35 y DR 2 (1, 6).

Manifestaciones clínicas

Existen diversos criterios de clasificación para establecer el diagnóstico, requiriendo la combinación de criterios mayores, menores y ausencia de ciertas exclusiones (7, 8).

A. Criterios mayores

- Fiebre hasta 39° C de una semana o más de duración
- Artralgias o artritis por dos semanas o más
- Rash característico, macular o maculopapular no pruriginoso de color rosado o salmón, usualmente en tronco y extremidades

B. Criterios menores

- Dolor faríngeo
- Linfadenopatías
- Hepatomegalia o esplenomegalia
- Anormalidades de la función hepática
- Factor Reumatoideo (FR) y Anticuerpos Antinucleares (ANA) negativos

C. Criterios de exclusión

- Infecciones: EBV o parvovirus B 19
- Enfermedades malignas
- Otras mesenquimopatías: PAN, LES o vasculitis

La fiebre, rash y artritis son consideradas la “tríada clásica”, observándose en el 71% de los pacientes cuando ya se ha diagnosticado la enfermedad. Se ha reconocido, además, que no todas las características están presentes al mismo tiempo y la anamnesis es de considerable ayuda para el diagnóstico. La amplia variedad de diagnósticos diferenciales, al considerar la tríada clásica, puede ser limitada al estimar el dolor faríngeo (9) (Tabla 1).

Una comparación de seis sets de criterios diagnósticos (Tabla 2) realizada en Francia, que incluyó 65 nuevos casos de ESA, demostró que la más alta sensibilidad en establecer diagnóstico fue el estudio japonés de Yamaguchi, con una sensibilidad a los seis meses de efectuado el diagnóstico de 93,5% (10).

La evolución clínica puede ser dividida en tres principales patrones, correspondiendo un tercio de los pacientes a cada modalidad, ya sea monocíclica o autolimitada, policíclica o intermitente y de curso crónico. Se describen como factores de mal pronóstico el desarrollo de poliartritis precoz, artritis de articulaciones proximales, especialmente compromiso de cadera y hombros, y terapia corticoidal por más de dos años (1).

Laboratorio

La combinación de características clínicas y los hallazgos de laboratorio permiten al clínico el acercamiento diagnóstico de la ESA.

En el hemograma es típica la leucocitosis mayor a 15.000 cel/ μ l, con predominio de formas inmaduras, incluyendo baciliformes, anemia normocítica normocrómica y trombocitosis reactiva, aunque hay reportes de casos con leucopenia y trombocitopenia (11).

Hay aumento de los reactantes de fase aguda, como VHS mayor a 100 mm/hr y PCR alta, con elevaciones de transaminasas y LDH en el 75% de los casos, y **ferritina sérica elevada** en el 70% de los pacientes (12).

El estudio inmunológico revela FR y ANA negativos, aunque se han observado títulos bajos en menos del 10% de los pacientes, y aumento de IL-6, TNF- α , IFN- γ e IL18.

Ferritina sérica

La ferritina sérica es una multisubunidad proteica de alto peso molecular que contiene hierro (FE), y su nivel plasmático refleja el almacenamiento de Fe en el cuerpo. Se encuentra en todos los tejidos, abundante en el hígado y el corazón, en el plasma es glicosilada y sialoglicosilada, lo que incrementa su microheterogeneidad (13).

Los niveles de ferritina altos son observados durante procesos inflamatorios o citolisis hepática.

Síntesis de ferritina en inflamación

Las anomalías de metabolismo del hierro asociadas con procesos inflamatorios han sido bien documentadas, caracterizándose por bloqueos en la liberación de Fe tisular, que dan como resultado una disminución de la ferremia y la saturación de transferrina, con el consiguiente déficit de la eritropoyesis e incremento de la concentración de

Tabla 1. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE FIEBRE, RASH, ARTRITIS Y DOLOR FARINGEO

Infecciosa	Reumática
Endocarditis	Enfermedad de Still
Enfermedad de Lyme	Lupus Eritematoso Sistémico
Fiebre reumática	
Etiología viral	
	ADV, EBV, CMV
	Coxsackie, Echovirus
	Rubéola, Parvovirus

Tabla 2. COMPARACION DE SEIS SETS DE CRITERIOS DE LA ENFERMEDAD DE STILL DEL ADULTO						
Crterios	Reginato	Yamaguchi	Autores Cush	Goldman	Calabro	Kahn
Fiebre	Mayor Persistente Intermitente	Mayor >39° C > 1 semana	Mayor >39° C Alta en aguja	Mayor Alta en aguja	Mayor >39° C	Mayor Alta en aguja > 2 semanas
Leucocitosis	Mayor	Mayor >10.000 > 80% PMN	Menor >15.000	Mayor >10.000	Menor >15.000	Mayor >12.000 2 veces
Rash típico	Mayor	Mayor	Menor	Menor	Mayor	Mayor
Compromiso articular	Mayor Oligo o poliartritis	Mayor Artralgias >2semanas	Mayor Artralgias o artritis	Mayor Sólo poliartritis	Mayor Artritis o artralgias	Mayor, Artritis Menor artralgias
Mialgias					Mayor	Menor
Episodios similares niñez						Mayor
Dolor faríngeo	Menor	Menor				Menor
Serositis	Menor		Menor Pleuritis, pericarditis	Menor	Menor Pleuritis, pericarditis, miocarditis	Menor Pericarditis
Linfadenopatías	Menor	Menor	Menor	Menor	Menor	
Esplenomegalia	Menor	Menor	Menor	Menor	Menor	
Hepatomegalia			Menor		Menor	
Alteraciones hepáticas	Menor	Menor GPT, GOT, LDH				Menor GOT, GPT
FR y ANA (-)	Exclusión	Menor	Mayor	Sólo FR	Mayor	Exclusión
Exclusiones	Sí	Sí	No	Mayor	Mayor	Sí
N° de criterios	4 mayores	5 criterios > 2 mayores	3 mayores 2 menores	5 mayores >1 menor	4 mayores 2 menores	4 mayores o 3 mayores más

protoporfirinas en el glóbulo rojo. La supresión de la liberación de Fe es característica de una amplia variedad de condiciones clínicas, como infecciones bacterianas, desórdenes del tejido conectivo, enfermedades proliferativas e injurias traumáticas;

por tanto, el efecto de estas condiciones en el *turnover* del Fe son una vía final común en el patrón sistémico de respuesta a la inflamación (14).

La producción aumentada de un gran número de proteínas plásmicas, conocidas como

reactantes de fase aguda (α 2 glicoproteína, ferritina, α 1 antitripsina), es bien conocida como parte de la respuesta sistémica a la inflamación. La mayor parte de estos reactantes de fase aguda son sintetizados en el hígado y su producción se incrementa por respuesta inespecífica a variadas citoquinas liberadas desde los sitios de inflamación.

El incremento en la síntesis de ferritina está probablemente dado por el desvío de Fe lábil a depósitos de ferritina, con reducción de la liberación celular de Fe.

Las condiciones en las cuales se ha reportado aumento de la ferritina sérica incluyen: neoplasias (leucemias, linfomas malignos, melanoma, neuroblastoma, tumor de células germinales), enfermedades inflamatorias agudas y crónicas, enfermedades hepáticas (hemocromatosis, necrosis aguda hepática), enfermedad renal, infección por VIH, transfusión crónica de glóbulos rojos y ESA (15).

Enfermedad de Still y ferritina

Una gran variedad de estudios reportan la determinación de altos valores de ferritina sérica como marcador diagnóstico, de actividad y monitorización de efectividad del tratamiento (16).

Se han sugerido varios niveles diagnósticos de ferritina sérica en los distintos estudios realizados, entre ellos:

- Niveles de ferritina mayor o igual a 1000 ng/ml asociados a clínica característica son sugerentes de ESA (4, 13).
- Detección de valores mayores a 3000 ng/ml debiera orientar a ESA en enfermedad febril aguda cuando se han descartado infecciones virales y bacterianas. Sin embargo, este estudio sólo considera escaso número de pacientes (17).
- Altos niveles de ferritina (> 4000 ng/ml) son encontrados en pacientes con ESA activa (18).
- En un estudio reciente, Fautrel y cols. (19) observaron que niveles de ferritina glicosilada < 20 % y niveles elevados de ferritina son marcadores de ESA. Una ferritina mayor a 5 veces el valor normal es de valor diagnóstico, pero con una sensibilidad baja en este estudio probablemente porque fueron incluidos pacientes con enfermedad inactiva (Tabla 3).

Aun cuando han sido reportados altos niveles de ferritina en otras condiciones, rara vez exceden de 3000 μ /l y extremadamente inusual sobre 5000 μ /l.

Las altas concentraciones séricas encontradas en pacientes con ESA son inexplicadas y se han propuesto:

A. Incremento en la síntesis de ferritina por los hepatocitos y otras células en respuesta a citoquinas inflamatorias.

Tabla 3. VALOR DIAGNOSTICO DE FERRITINA SERICA Y FERRITINA GLICOSILADA		
	Sensibilidad %	Especificidad %
a) Ferritina > N	67,3	35,8
b) Ferritina > 5N	67,3	35,8
c) Ferritina glicosilada \leq 20%	79,5	66,4
d) Ferritina >N y ferritina glicosilada \leq 20%	70,5	83,2
e) Ferritina >5N y ferritina glicosilada	43,2	92,9

B. Hiperactividad del sistema macrófago-histiocítico que puede llevar a hemofagocitosis con producción de ferritina por células de Kupffer o macrófagos esplénicos.

C. Síndrome hemofagocítico: considerable evidencia sugiere el rol de citoquinas en la inducción de este síndrome, como IL-3, IL-6, IFN- γ . Este síndrome es caracterizado por activación de histiocitos con prominente hemofagocitosis en el sistema reticuloendotelial, que está asociado a una variedad de desórdenes, como infecciones virales, complejos inmunes y neoplasias (20).

D. Destrucción y fuga por daño de la membrana del hepatocito; sin embargo, no se encuentran en todos los pacientes alteraciones de las pruebas hepáticas que expliquen esta hipótesis (13).

Ferritina e isoformas en ESA

La microheterogeneidad de las proteínas de fase aguda frecuentemente difiere en la inflamación aguda y crónica, observándose diferentes frecuencias de glicosilación. Se ha visto que en la ESA activa se encuentran glicofomas básicas de isoformas y porcentaje de glicosilación que ofrecen una herramienta para discriminar la ESA de otras enfermedades sistémicas (13).

La ferritina glicosilada (GF) menor a 20 % parece ser un mejor marcador diagnóstico de ESA que los niveles de ferritina sérica, y la combinación de ambas anormalidades es aun mejor, con una sensibilidad de 79,5% y especificidad de 66,4% para la GF (19).

No son útiles para el diagnóstico los valores aislados de ferritina sérica o de GF si las manifestaciones clínicas no están presentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Reginato AJ. Enfermedad de Still del Adulto. En: Aris H, Valenzuela F, Reumatología, 1ª Ed, Santiago de Chile, 1995; 161-164.
2. Fabricant M et al. Still disease in adults: a cause of prolonged undiagnosed fever. JAMA 1973; 225(3):273-276.
3. Bywaters EGL. Still's disease in the adult. Ann Rheum Dis 1971; 30:121-133.
4. Ota T et al. Increased serum ferritin levels in adult Still's disease. Lancet 1987; 1:562-563.
5. Wakai K et al. Estimated prevalence and incidence of adult Still's disease: findings by a nation wide epidemiological survey in Japan. J Epidemiol 1997; 7:221-225.
6. Wouters JM et al. Adult onset Still's disease and viral infection. Ann Rheum Dis 1988; 47:764.
7. Calabro J et al. Adult onset Still's disease. J Rheumatol 1986; 13(4):827-828.
8. Reginato J et al. Adult onset Still's disease: Experience in 23 patients and literature review with emphasis on organ failure. SemArthritis Rheum 1987; 17:39-57.
9. Nguyen K et al. Severe sore throat as a presenting symptom of adult onset Still's disease: a case series and review of the literature. J Rheumatol 1997; 24:592-597.
10. Masson C et al. Comparative study of 6 types of criteria in adult Still's disease. J Rheumatol 1996; 23:495-497.
11. Scopelitis E et al. Leukopenia in Still's disease. JAMA 1984; 252(17):2450-2452.
12. Ohta A et al. Adult Still's disease: a multicenter survey of Japanese patients. J Rheumatol 1990; 17:1058-1063.
13. Van Reeth C et al. Serum ferritin and isoforms are tools for diagnosis of active adult Still's disease. J Rheumatol 1994; 21:890-895.
14. Konijn AM et al. Ferritin synthesis in inflammation. Br J Haematol 1977; 37(7):7-15.
15. Lee M et al. Extremely elevated serum ferritin levels in a University Hospital: associated diseases and clinical significance. Am J Med 1995; 98:566-571.
16. Akritidis N et al. Ferritin levels and response to treatment in patients with adult Still' disease. J Rheumatol 1996; 23(1):201-202.
17. Schwarz-Eywill M et al. Evaluation of serum ferritin as a marker for adult Still's disease activity. Ann Rheum Dis 1992; 51:683-685.
18. Akritidis N et al. Very high serum ferritin levels in adult-onset Still's disease. Br J Rheumatol 1996; 36(5):608-609.
19. Fautrel B et al. Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease. J Rheumatol 2001; 28:322-329.
20. Kumakura S et al. Adult onset Still's disease associated hemophagocytosis. J Rheumatol 1997; 24:1645-1648.