

Enfermedad de Still en el adulto: Relato de Caso y Revisión Literaria

FRANCISCO SCHOSSLER LOSS⁽¹⁾, JOSÉ EDUARDO PANINI⁽²⁾, LEONARDO MICHAELIS SCHMIDT⁽³⁾

¹⁾ Académico Curso de Medicina del Centro Universitario Assís Gurgacz. Cascavel, Paraná, Brasil.

²⁾ Médico infectologista Hospital Bom Jesus, profesor curso de medicina del Centro Universitario Assís Gurgacz. Toledo, Paraná, Brasil.

³⁾ Médico Reumatólogo Clínica de Reumatología Toledo, prof. curso de medicina Centro Universitario Assís Gurgacz. Toledo, Brasil.

Palabras clave:

Enfermedad de Still en el Adulto
Artralgia
Erupción cutánea

Key words:

Still adult disease
Arthralgia
Rash

RESUMEN

La enfermedad de Still se caracteriza por ser una enfermedad inflamatoria, sistémica, rara, sin etiología y patogénesis establecidas. Su tríada clásica de manifestación es fiebre alta de origen desconocido, artralgia persistente y erupción cutánea de color salmón, además de manifestaciones sistémicas. El diagnóstico es clínico y requiere la exclusión de enfermedades infecciosas, neoplásicas y otras enfermedades autoinmunes, pues no posee marcadores biológicos específicos. Los exámenes de laboratorio son inespecíficos y muestran una actividad inmunológica exacerbada. El tratamiento incluye medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, corticosteroides, inmunosupresores, gammaglobulina intravenosa y agentes biológicos. Describimos el caso de un paciente de 25 años con fiebre vespertina diaria sin foco conocido y artralgia migratoria, sin erupciones cutáneas.

Still's disease in adults: case report and literary review

SUMMARY

Still's disease is characterized by being a rare systemic inflammatory disease with no established etiology and pathogenesis. Its classic manifestation triad is high fever of unknown origin, persistent arthralgia and salmon-colored rash, in addition to systemic manifestations. The diagnosis is clinical and requires the exclusion of infectious, neoplastic and other autoimmune diseases, as it does not have specific biological markers. Laboratory tests are non-specific and show exaggerated immune activity. Treatment includes non-steroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids, immunosuppressants, intravenous gammaglobulin and biological agents. We describe the case of a 25-year-old patient with daily afternoon fever with no known focus and migratory arthralgia without rash.

Correspondencia:

Dr. Francisco Schossler Loss
E-mail: franciscoloss@hotmail.com

Relato del caso

Paciente masculino, 25 años de edad, sin comorbilidades previas, se presenta al pronto socorro con fiebre vespertina de 39,8°C, hace cuatro días, que mejora al utilizar antipiréticos, y odinofagia. Se dice que hace tres meses tuvo un episodio de amigdalitis bacteriana, tratada con amoxicilina + clavulanato por diez días con mejoría total del cuadro. Por lo tanto, se levantó la hipótesis de fiebre reumática. En el ecocardiograma transtorácico se constató valva mitral con folleto anterior redundante con imagen hiperecótica en la punta del folleto anterior no móvil, cerca de la inserción del músculo papilar, midiendo 3,1 mm y fracción de eyección del 65%; sin embargo, se excluyó esta hipótesis con el ecocardiograma transesofágico dentro de los límites de la normalidad.

Asociado al pico febril diario, el paciente presentaba artralgia migratoria (codo, hombro y rodilla), sin demasiadas alteraciones semiológicas en el examen físico, y los siguientes exámenes de laboratorio: Proteína C Reactiva 142 mg/dl; Ferritina 1005,6 µg/ml; bilirrubina total y fracciones normales; C3 151,9 mg/dl; C4 31,4 mg/dl, CH50 205 U/CAE; fosfatasa alcalina 63 U/L; Gama glutamil transferasa 90 U/l; glucosa 119 mg/dl; tres muestras de hemocultivos no reactivos después de siete días; leucocitos 19.400 / mm³ sin desviación a la izquierda; 74% de neutrófilos; parcial de orina normal; potasio 3,4 mEq /l; sodio 136 mEq/l; antiestrep-tolisina O (ASLO) 1015; RNI 1,53s; actividad de protrombina 41s; Transaminasa glutámico oxalacético (TGO) 26 u/l, Transaminasa glutámico pirúvica (TGP) 46 u/ml y todos los demás exámenes no reactivos o negativos: P-ANCA, C-ANCA, Factor reumatoide, Factor antinuclear (FAN), dengue (IgM e IgG), HBSAG, Anti - HAV (IgM e IgG), Anti - HBC total, Anti HBs, Anti-HCV, Anti - VIH, citomegalovirus (IgG e IgM), toxoplasmosis (IgG e IgM), Anti-chikungunya (IgG e IgM), Epstein Barr virus (IgG e IgM), FTA ABS, VDRL, Parvovirus B19 y electroforesis de proteínas. Endoscopia digestiva alta y colonoscopia sin cambios; la tomografía computarizada de tórax y el abdomen normales.

Ante este cuadro, se decidió iniciar antibióticoterapia empírica con ampicilina + gentamicina + oxacilina, además de dipirona endovenosa en los picos febriles. Después de 10 días internado, con mantenimiento del antibiótico, paciente continuaba con fiebre vespertina de 39°C a 40°C y artralgia migratoria. Los exámenes de laboratorio se mantenían en la misma media que los de la admisión, sin embargo, se inició con proteinuria (1,9 g /24h), hematuria y

cilindros leucocitarios. Se inició prednisona 40 mg/día que mejoró parcialmente la fiebre.

Después de cinco días de antibióticoterapia + cortico-terapia (prednisona 40 mg/día), se decidió parar con el antibiótico y aumentar el corticoide (prednisona 60 mg/día). Con el aumento del corticoide, el paciente no presentó más picos febriles, sólo artralgia migratoria, recibió un alta hospitalaria con mejoría parcial de los exámenes, se mantenían alterados PCR 71 mg/dl y ferritina 405 µg/ml.

En el seguimiento ambulatorial, paciente niega fiebre hace 40 días, pero continúa con artralgia y discreto edema en rodilla, siendo realizada ultrasonografía (Figuras 1 y 2) que mostró sinovitis leve en recesivo suprapatelar anterior.

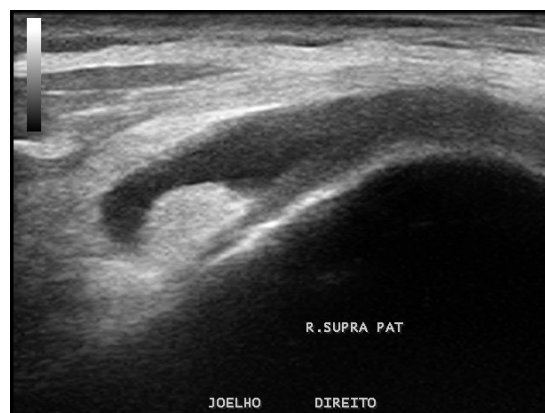


Figura 1. Supra rótula - Rodilla Derecho

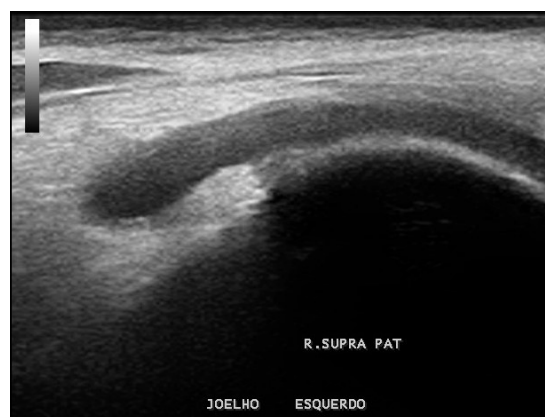


Figura 2. Supra rótula - Rodilla Izquierda

Se mantuvo prednisona 60 mg/día (1mg/kg/día) y se añadió metotrexato 4 comprimidos / semana. Con este esquema la PCR disminuyó a 0,5 mg/dl y la ferritina a 92 µg/ml, normalizando todos los exámenes de laboratorio. Después

de esta normalización, se retiró la prednisona gradualmente (60 - 40 - 30 - 20 mg/día, reduciendo la dosis cada 10 días) y se aumentó la dosis de metotrexato para 6 tabletas / semana hasta la mejora total de la sinovitis en rodilla.

Desarrollo

En 1897, George Still publicó sobre una forma de enfermedad articular crónica en niños, describiendo a 22 niños con signos y síntomas de la enfermedad conocida actualmente como artritis idiopática juvenil ⁽¹⁾. En 1971, Eric Bywaters describió a 14 adultos con una presentación similar con la enfermedad pediátrica de Still, estableciendo la enfermedad de Still en el adulto ⁽¹⁾. Es una entidad rara, poco diagnosticada, afecta a más mujeres, su prevalencia se estima en menos de 1 caso por 100.000 personas ^(2, 3). La distribución de edades tiene predominancia en dos grupos, el primero que afecta a personas entre 15 y 25 años de edad y el segundo afectando personas entre 36 y 46 años de edad ⁽⁶⁾.

La enfermedad de Still en adultos es un trastorno inflamatorio sistémico inusual de etiología y patogénesis desconocidas, pero se percibe que los hospedadores genéticamente predispuestos a desarrollar disturbios autoinmunes por la activación de macrófagos, citocinas TH1 (interleucina (IL) -1, IL-2, IL-6, IL-18), factor de necrosis tumoral (TNF) - α e interferón γ son más afectados ⁽⁴⁾. Se caracteriza por la tríada clásica de fiebre de origen desconocido, artritis y rash típico de color de salmón, pero puede acompañarse de síntomas sistémicos como dolor de garganta, linfadenopatía (44% a 90%), hepatoesplenomegalia y serositis ^(2, 5). La fiebre generalmente es alta ($\geq 39^\circ$ C) y ocurre por la noche con el retorno de la temperatura normal al día siguiente por la mañana ⁽⁷⁾.

La faringitis no supurativa es un hallazgo común y puede preceder al desarrollo de fiebre o puede ocurrir junto con otros síntomas ⁽⁸⁾. El rash generalmente es transitorio, no pruriginoso, de coloración de salmón, macular o maculopapular, observada durante episodios febriles y acomete más tronco y extremidades proximales ⁽⁹⁾. La artralgia intensa se puede encontrar en todos los pacientes, siendo que las articulaciones más involucradas son las rodillas, puños, tobillos y codos ⁽⁷⁾. Afecta las articulaciones interfalángicas distales de la mano con el estrechamiento de los espacios carpometacarpal, sin embargo, los resultados radiográficos son normales en la fase inicial de la enfermedad, siendo útiles en la fase tardía y crónica, con erosiones agudas y estrechamiento del espacio articular ⁽¹⁰⁾.

Los exámenes de laboratorio presentan signos sugestivos de procesos inflamatorios como: leucocitosis (entre 15.000 y 30.000 con predominio neutrofílico), elevada tasa de sedimentación eritrocitaria (VHS), trombocitopenia > 400.000 y aumento de la ferritina (> 200 mg/ml - siendo más elevado que los niveles encontrados en otras enfermedades inflamatorias o autoinmunes, secundaria a la secreción de citocina inducida por el sistema reticuloendotelial) ⁽¹¹⁾. El nivel elevado de la ferritina es un hallazgo inespecífico, pero común, ayudando en el diagnóstico; ya la ferritina glicosilada es típicamente baja ($< 20\%$) ⁽¹¹⁾. Otros hallazgos menos comunes incluyen albúmina sérica $< 3,5$ g/dl, anemia de enfermedad crónica y niveles elevados de transaminasas hepáticas y factor reumatoide y pruebas de anticuerpos antinucleares son negativos ⁽²⁾.

Por no existir biomarcadores serológicos característicos y síntomas específicos de la enfermedad, su diagnóstico es difícil y de exclusión ⁽¹²⁾. Los criterios más utilizados y sensibles (93%) son los de Yamaguchi ⁽¹²⁾. Los criterios de Yamaguchi se dividen en dos clases, según la Tabla 1.

Tabla 1.

Yamaguchi *et al* ⁽¹²⁾

Criterios Mayores	Criterios Menores
Fiebre $> 39^\circ\text{C}$ por > 1 semana	Dolor para deglutir
Artralgias > 2 semanas	Adenomegalia
Rash típico	Esplenomegalia
Leucocitosis $> 10.000 / \text{m}^3$ con $> 80\%$ neutrofilos	Disfunción Hepática (elevación de las transaminasas)
	FR y FAN negativos

Para el diagnóstico en los criterios de Yamaguchi, el paciente debe presentar al menos cinco criterios (siendo dos o más mayores) acompañado de exclusión de otras causas ⁽¹²⁾.

En 2002, Fautrel *et al* propusieron un nuevo criterio para diagnosticar la enfermedad de Still en el adulto, incluyeron la ferritina sérica y la ferritina glicosilada como nuevos marcadores ⁽¹³⁾. Así, la sensibilidad y especificidad fueron de 80,6% y 98,5%, respectivamente ⁽¹³⁾. Este nuevo criterio se describe en la Tabla 2.

Para el diagnóstico en los criterios de Fautrel, el paciente debe presentar 4 o más criterios mayores o 3 criterios mayores y 2 menores ⁽¹³⁾.

Tabla 2.Fautrel *et al* ⁽¹³⁾

Criterios Mayores	Criterios Menores
Fiebre diaria > 39°C	Rash típico
Artralgia	Leucocitosis > 10.000 / m ³
Eritema transitorio	
Faringitis	
Neutrófilos > 80%	
Ferritina glicosilada < 20%	

Debemos recordar que el diagnóstico de Enfermedad de Still en el Adulto es de exclusión, debiendo ser descartadas otras patologías como infecciones virales (rubéola, virus Epstein -Barr, citomegalovirus, VIH, hepatitis B y C, coxsackie y parvovirus), endocarditis infecciosa, enfermedad de Lyme y tuberculosis; la sarcoidosis, la enfermedad de Crohn, los linfomas, la leucemia, lupus eritematoso sistémico (LES), poliarteritis nodosa, arteritis de Takayasu y granulomatosis de Wegener ^(2, 6, 14). Además de fiebre familiar del Mediterráneo y síndrome periódico asociado al receptor TNF que generan fiebre periódica, similar a la enfermedad de Still ⁽¹⁵⁾.

La enfermedad de Still en el adulto puede presentar tres patrones distintos: el primero es el patrón monocíclico o autolimitado (con un solo episodio de la enfermedad sistémica de duración variable y seguida de remisión completa); el segundo es el patrón policíclico o intermitente (con dos o más episodios de la enfermedad sistémica, siendo separados por período de remisión sin síntomas y con una duración mínima de dos meses); el tercero es el patrón articular crónico (con manifestaciones articulares graves que pueden causar destrucción articular) ^(7, 16). Esta diferenciación está ligada al pronóstico de la enfermedad, siendo que paciente con inicio poliarticular, artritis de la articulación proximal, episodio anterior en la infancia y uso de esteroides sistémicos por más de dos años está asociado a un pronóstico malo; ya sea monocíclica o policíclica, sin artritis en la presentación o inicio de la enfermedad y acometimiento oligoarticular presentan mejor pronóstico ⁽¹⁶⁾.

El tratamiento en la enfermedad de Still en el adulto es empírico, pues se trata de una enfermedad rara, difícil de realizar ensayos terapéuticos prospectivos y controlados, doble ciegos y retrospectivos ⁽¹⁷⁾. En el pasado, las drogas de primera elección eran antiinflamatorios no esteroides (AINEs), pero el 80% de los pacientes no tenían remisión

con AINEs y el 20% tenía efectos secundarios ⁽¹⁸⁾. Sin embargo, su uso puede ser considerado durante el diagnóstico o en recidiva precoz de la enfermedad ⁽¹⁸⁾. Actualmente, los corticosteroides -preferentemente la prednisolona- son la primera línea de tratamiento, independiente de la presentación clínica ⁽¹⁷⁾. Los esteroides controlan los síntomas en aproximadamente el 60% de los pacientes, pero la dependencia de esteroides ocurre en aproximadamente el 45% ⁽²⁰⁾. La inyección intraarticular de esteroides puede ser usada en el tratamiento del patrón articular crónico ^(17, 20).

En el caso de fallo del tratamiento con corticosteroides o dependencia esteroidal, se pueden utilizar fármacos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) ⁽¹⁸⁾. El metotrexato es la primera línea DMARD, pudiendo llevar a la remisión completa en hasta el 70% de los pacientes y el destete de corticosteroides ⁽²¹⁾. La ciclosporina A, leflunomida, azatioprina, hidroxicloroquina, D-penicilamina y tralolimus poseen pocos resultados positivos y deben ser usados sólo en complicaciones graves o si las demás drogas han fallado ^(16, 17). La gammaglobulina intravenosa también puede utilizarse en casos refractarios a los AINEs ⁽¹⁷⁾.

Los agentes anti-TNF se han utilizado en casos refractarios con un pequeño éxito, particularmente en la forma articular crónica de la enfermedad con una eficacia inferior a la IL-1 y los inhibidores de IL-6 ⁽²²⁾. En una pequeña serie de casos de doce casos AOSD refractarios a DMARD, la administración de etanercept (25 mg dos veces por semana, con un aumento de tres veces a la semana a las 8 semanas, si no hay mejoría), un receptor de TNF soluble, llevó a la mejora de la artritis en siete pacientes con eventos adversos no significativos ⁽²²⁾.

La IL6 (citocina proinflamatoria) puede estar involucrada en la patogénesis de la enfermedad, siendo que una de las bases del tratamiento es anti-IL6 ⁽²³⁾. Un relato de caso mostró la reducción acentuada en la PCR y mejora en la artralgia en pacientes refractarios al metotrexato, ciclosporina A y prednisolona, después de la administración del anticuerpo monoclonal anti-IL6 humano ⁽²³⁾. La droga que bloquea IL-1 (antagonista del receptor de interleucina-1) - anakinra -, actuando en la patogénesis, también puede ser utilizada en casos refractarios ⁽²⁴⁾.

Conclusión

La enfermedad de Still en el Adulto es una enfermedad rara que presenta sintomatología inespecífica, no tiene examen confirmatorio y debe ser considerado un diagnóstico de exclusión. Debemos pensar en esta enfer-

medad cuando el paciente presenta fiebre alta sin foco determinado, combinada con síntomas musculoesqueléticos y erupción cutánea macular. El diagnóstico y tratamiento precoces pueden prevenir complicaciones, llevar a un pronóstico favorable y reducir el uso de antibióticos innecesarios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bywaters E G. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 1971; 30:121-33.
2. Ohta A, Yamaguchi M, Kaneoka H, Nagayoshi T, Hiida M. Adult Still's disease: review of 228 cases from the literature. *J Rheumatol* 1987;14:1139-1146. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3325642>
3. Magadur-Joly G, Billaud E, Barrier JH, Pennec YL, Masson C, Renou P, Prost A. Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France. *Ann Rheum Dis* 1995; 54:587-590.
4. Mavragani CP, Spyridakis EG, Koutsilieris M. Adult-onset Still's disease: from pathophysiology to targeted therapies. *Int J Inflamm* 2012;2012:879020.
5. Fautrel B, Zing E, Golmard J-L, Le Moelle G, Bissery A, Riou C, Rozenberg S, Piette J-C, Bourgeois P. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset Still disease. *Medicine (Baltimore)*. 2002; 81:194-200. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11997716>
6. Owlia M, Mehrpoor G. Adult onset still's disease: a review. *Indian Journal of Medical Sciences* 2009; 63(5):207-21. doi: 10.4103/0019-5359.53169. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19584494> <https://dx.doi.org/10.4103%2F0019-5359.53169>
7. Gopalarathinam R, Orlowsky E, Kesavalu R, and Yelaminchili S. Adult onset Still's disease: a review on diagnostic workup and treatment options. *Case Rep. Rheumatol* 2016: 6502373. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27042373>
8. Chen DY, Lan HH, Hsieh TY, Chen HH, Lan JL. Crico-thyroid perichondritis leading to sore throat in patients with active adult-onset Still's disease. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2007; 66(9):1264-6. doi: 10.1136/ard.2006.065342. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1955132/> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17693605> <https://dx.doi.org/10.1136%2Fard.2006.065342>
9. Sunderkotter C, Frieling U, Nashan D, Metye D. Adult onset Still's disease and its characteristic rash. *Hautarzt* 1998; 49:920-924. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9914890>
10. Bjorkengren AG, Pathria MN, Sartoris DJ, et al. Carpal alterations in adult-onset Still disease, juvenile chronic arthritis, and adult-onset rheumatoid arthritis: comparative study. *Radiology*. 1987; 165(2):545-8. doi: 10.1148/radiology.165.2.3659381. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3659381> <https://dx.doi.org/10.1148%2Fradiology.165.2.3659381>
11. Meijvis SCA, Endeman H, Geers ABM, ter Borg EJ. Extremely high serum ferritin levels as diagnosis tool in adult-onset Still's disease. *Netherlands Journal of Medicine* 2007; 65(6):212-214. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17587648>
12. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Critérios preliminares para classificação da doença de Still do adulto. *Jornal de Reumatologia* 1992; 19 (3): 424-30. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1578458>
13. Fautrel B, Zing E, Golmard JL, et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease. *Medicine* 2002; 81(3):194-200. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11997716> <https://dx.doi.org/10.1097%2F00005792-200205000-00003>
14. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006; 65(5):564-72. doi: 10.1136/ard.2005.042143. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1798146/> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16219707>
15. Síndromes de febre periódica de Padah S. *Clínicas Pediátricas da América do Norte* 2005; 52 (2): 577-609. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15820380> <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.pcl.2005.01.005>
16. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, et al. Adult still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine* 1991; 70(2):118-36. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2005777>
17. Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Henry T, Seve P. Treatment of adult-onset Still's disease: a review. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:33-43. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4278737/>
18. Gerfaud-Valentin M, Maucort-Boulch D, Hot A, et al. Adult-onset Still disease: manifestations, treatments, outcome, and prognostic factors in 57 patients. *Medicine (Baltimore)* 2014;93(2):91-99. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4616309/>
19. Franchini S, Dagna L, Salvo F, Aiello P, Baldissera E, Sabbadini MG. Efficacy of traditional and biologic agents in different clinical phenotypes of adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum*. 2010;62(8):2530-2535. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20506370>
20. Fautrel B. Adult onset still's disease. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2008;22:773-792 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19028363>
21. Fautrel B, Borget C, Rozenberg S, et al. Corticosteroid sparing effect of low dose methotrexate treatment in adult Still's disease. *J Rheumatol* 1999; 26(2):373-378. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9972972>
22. Husni ME, Maier AL, Mease PJ, et al. Etanercept in the treatment of adult patients with Still's disease. *Arthritis and Rheumatism* 2002; 46(5):1171-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12115220>
23. Iwamoto M, Nara H, Hirata D, Minota S, Nishimoto N, Yoshizaki K. Humanized monoclonal anti-interleukin-6 receptor antibody for treatment of intractable adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3388-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12483747>
24. Haraoui B, Bourrelle D, Kaminska E. Anakinra in the treatment of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2004 63(suppl)293-4.