



Enfermedad de Still del adulto severo

Severe adult-onset Still's disease in an elderly patient

Robert Cumpa-Quiroz^{1,3} , Allegra Camaiora-Calderon^{2,3} , Arantza Salinas-Laos^{2,3} ,
María Jimena Moya-Ayon^{2,3} , Flavio Nicolás Flores-Sanz^{2,3} 

¹Facultad Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Perú

²Universidad Peruana Ciencias Aplicadas, Perú

³Clínica Padre Luis Tezza, Lima, Perú

Fecha de recepción: 02/12/2024

Fecha de aceptación: 06/12/2024

Fecha de publicación: 30/12/2024

Correspondencia: Robert Cumpa-Quiroz. robertcumpa@gmail.com

Resumen

Mujer de 67 años con historia de seis meses de fiebre, asociada a odinofagia, rash y artralgias. A través de resultados laboratoriales, imagenológicos y tras excluir enfermedades endocrinológicas, infecciosas y hematológicas, se confirmó estar frente a un cuadro de Enfermedad de Still del Adulto, apoyado en niveles significativamente elevados de ferritina y evolucionando con serositis, hepatoesplenomegalia y compromiso hematológico severo de tipo activación macrofágica. Se obtuvo respuesta favorablemente a terapia inmunosupresora con resolución de síntomas y reversión del compromiso sistémico.

Palabras claves: Enfermedad de Still del adulto. Fiebre de origen desconocido. Hiperferritinemia. Síndrome de activación macrofágica. (DeCS-BIREME)

Abstract

A 67-year-old woman with a six-month history of fever, odynophagia, rash and arthralgia. Through laboratory and imaging results and after excluding endocrinological, infectious and hematological diseases, Adult-onset Still's disease was diagnosed supported by the significantly high levels of ferritin and the appearance of serositis, hepatosplenomegaly and severe hematological compromise, known as macrophage activation syndrome. A favorable response to immunosuppressive therapy was reached with resolution of symptoms and systemic compromise.

Keywords: Still's disease. Adult-onset. Fever of unknown origin. Hyperferritinemia. Macrophage activation syndrome. (MeSH-NLM)

Citar este artículo como: Cumpa-Quiroz R, Camaiora-Calderon A, Salinas-Laos A, Moya-Ayon MJ, Flores-Sanz FN. Enfermedad de Still del adulto severo. Rev Soc Peru Med Interna 2024; 37(4): 263-267. Disponible en: <https://doi.org/10.36393/spmi.v37i4.898>

Rev Soc Peru Med Interna 2024; 37(4): 263-267

<https://doi.org/10.36393/spmi.v37i4.898>

www.revistaperuanademedicinainterna.com

Introducción

La enfermedad de Still del Adulto (ESA) es una enfermedad reumática inflamatoria infrecuente con predominio del sexo femenino y dos picos de edad, entre los 15-25 años y entre los 37-47 años. Sin embargo, se han publicado casos de pacientes mayores de 70 años.^{1,2} La etiología de la enfermedad no se conoce del todo, algunos estudios han reportado una mayor asociación con el antígeno leucocitario humano (HLA).³ Los síntomas incluyen fiebre $>39^{\circ}\text{C}$ en picos, erupción macular o maculopapular evanescente de predominio en tronco proximal y extremidades y artralgias.⁴ Otros desórdenes menos frecuentes son la serositis, la hepatoesplenomegalia y una complicación rara y potencialmente mortal llamada síndrome de activación de macrófagos (SAM).⁵ El diagnóstico es principalmente clínico, pero la ferritina elevada con serología inmunológica negativa se considera un marcador fundamental para el diagnóstico.⁵ El tratamiento en las formas leves es con antiinflamatorios no esteroides (AINE), en las formas moderadas se utilizan corticoides y en los casos graves, tratamiento con inmunosupresores y biológicos.⁶

Presentación del caso

Mujer de 67 años, con antecedente de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) no controlada (HbA1C 11,1%), ingresa por cuadro agudo de siete días caracterizado por hiporexia, fiebre y disnea, compatible con neumonía por hallazgos tomográficos. Recibe tratamiento antibiótico, logrando una mejoría tanto clínica como radiológica.

Sin embargo, persisten intensas artralgias en hombros, postración en cama que no le permite la deambulaci3n y la paciente presenta un nuevo episodio febril ($39,2^{\circ}\text{C}$), acompañado de astenia, rash evanescente a la digitopresi3n y dolor a nivel de cintura escapular. Se profundiza la historia clínica y se identifica que desde hace seis meses presenta odinofagia de alimentos sólidos, no exudativa y episodios febriles ($>39^{\circ}\text{C}$)

intermitentes, a predominio nocturno, que suelen ir acompañados de rash maculopapular, el cual inicia en el t3rax y luego se extiende al abdomen y cuatro extremidades, respetando siempre el rostro, las manos y plantas (**Figura 1**). Estos episodios febriles s3lo cedían con la ingesta de ibuprofeno. Asimismo, desde hace cuatro meses presenta artralgias, predominantemente a nivel de cintura escapular. Finalmente, desde hace dos meses presenta adenopatías de consistencia blanda, móviles y no dolorosas, a predominio cervical e inguinal.

Asimismo, se evidencia hepatoesplenomegalia (**Figura 2**) y ascitis mediante ecografía abdominal completa y poliserositis (derrame pericárdico, derrame pleural y ascitis) en la tomografía torácica y abdominal. Se evidencia disminuci3n en los niveles de hemoglobina y plaquetas, llegando a un valor de 6,5 gr/dL y 26.000 mm^3 respectivamente, estando la paciente en un estado general no séptico con procalcitonina no contributoria. Asimismo, la velocidad de sedimentaci3n globular (VSG) en 30mm/h (VN 0-15) y ferritina sérica en 34,289 ng/ml y ratificado con un segundo valor en 48,386 ng/ml, valores muy por encima de lo normal (VN 15-150 ng/mL). Tanto los anticuerpos antinucleares (ANA) como los anticuerpos anticitoplasma de neutr3filo (ANCA) fueron negativos. Asimismo se realizaron estudios de baciloscopia, hemocultivos y aspirado de médula ósea los cuales descartaron otras infecciones y/o enfermedades hematológicas.

Por el cuadro clínico inflamatorio cr3nico, febril, articular y dérmico, y resultados de laboratorio con ferritina marcadamente elevada (superiores a 1000 ng/ml), concluimos que este es un cuadro de ESA por lo cual se decide inicio inmediato del tratamiento.

Se inicia con Ibuprofeno 800 mg tres veces al día y a pesar de mejoría parcial, por el compromiso sistémico, se decide iniciar con prednisona 1mg/kg de peso. Con este tratamiento, las artralgias remiten, el apetito aumenta, la fiebre disminuye (solo continúan picos aislados) y el rash disminuye en extensi3n e intensidad. Sin embargo, aparecen complicaciones hematológicas

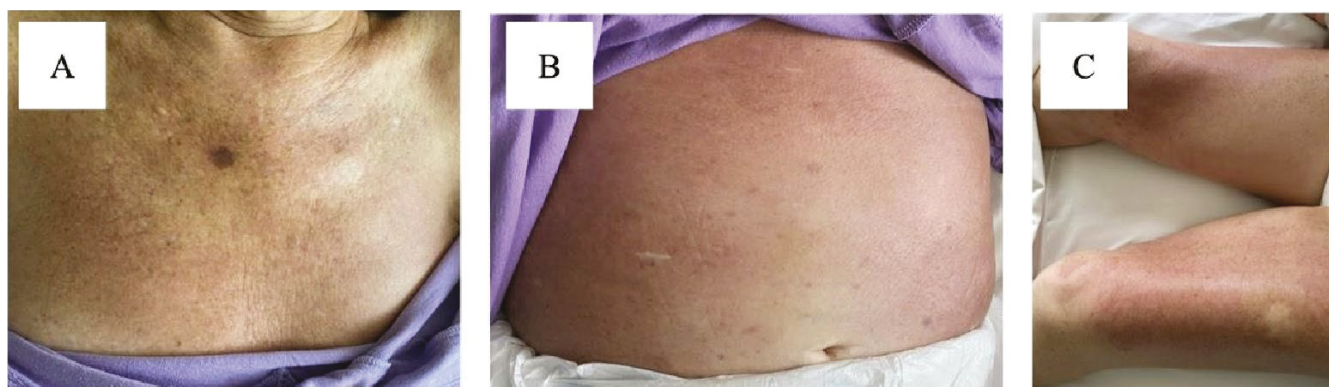


Figura 1. Durante un episodio febril donde se observa un rash maculopapular que compromete t3rax (A), abdomen (B) y muslos ©

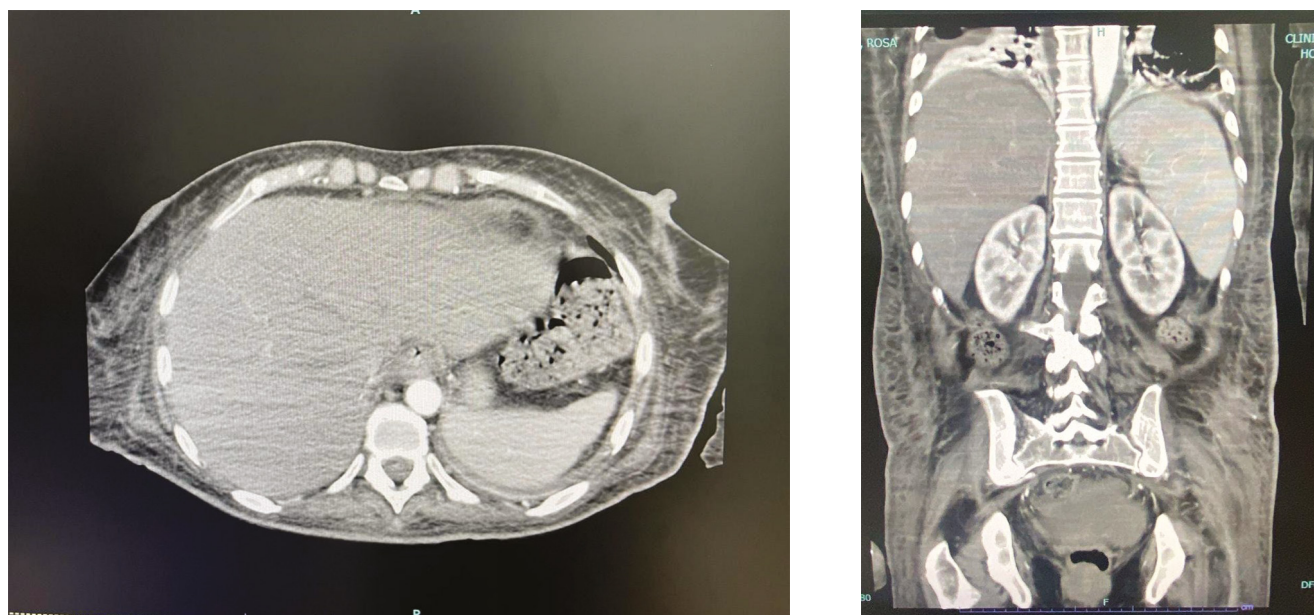


Figura 2. Hepatoesplenomegalia en la paciente, durante la etapa aguda de la Enfermedad de Still del adulto.

diversas, motivo por el cual se considera estar frente a un SAM. Al no tener acceso al tratamiento biológico, se inicia pulsoterapia con metilprednisolona a 1g/día por 3 días. Luego de la pulsoterapia la paciente mejora clínicamente, pero hay una nueva disminución de los niveles de citopenia por lo cual se inicia terapia con inmunoglobulinas al 10% por tres días. Finalmente, se inicia el tratamiento con metotrexato para así poder disminuir la dosis de corticoides.

La paciente tuvo una mejoría lenta y franca. Clínicamente, se evidenció la desaparición del rash, tanto en tórax, abdomen y extremidades y de las artralgias (**Figura 2**). El apetito aumentó y se logró la deambulaci3n espontánea con realizaci3n de terapia física interdiaria. Por otro lado, también se observó una mejoría laboratorial. Al alta, el hemograma mostró hemoglobina en 8,4 g/dL, leucocitos en 5.640 mm³ y plaquetas en 56.000 mm³. Posteriormente, en el último control por consultorio externo, continuó la mejoría con valores de hemoglobina en 11,9 gr/dL, leucocitos en 6.900 mm³ y plaquetas en 214.000 mm³. Debido a esto, se inició el retiro paulatino de corticoides, con la consecuente mejoría de niveles de glicemia.

Discusi3n

La clínica de la ESA es muy amplia y tiene componentes característicos que permiten su identificaci3n. La fiebre en picos, superior a 39°C, est3 presente en el 60% de los casos de ESA, mientras que en el 60-80% de los casos se presenta erupci3n maculopapular de color salm3n en abdomen, torso y partes proximales de las extremidades que disminuye con la remisi3n del episodio febril.⁷

Uno de los primeros sntomas que manifest3 la paciente fue la odinofagia. Hasta en el 70% de los pacientes, la odinofagia se produce en el primer mes.² También se evidenciaron artralgias, las cuales est3n presentes en el 70-100% de los casos de ESA.¹ Una revisi3n sistemática realizada en Francia encontr3 que los pacientes suelen presentar artralgias simétricas, lo que concuerda con la sintomatología de la paciente.²

Un resultado de laboratorio importante fue la ferritina marcadamente elevada. La ferritina es un reactante de fase aguda elevado en el 90% de los pacientes con ESA^{7,8} y se utiliza como valor diagnóstico cuando est3 por encima de cinco veces su valor normal.⁹ La patogénesis de la elevaci3n de la ferritina est3 mediada por la elevaci3n de citoquinas como IL 2, IL 18, TNF- α , IFN- γ e IL-18.^{8,10} Se ha demostrado que los pacientes con ESA tienen niveles m3s altos de IL 2 en comparaci3n con otras enfermedades autoinmunes.⁸ Los pacientes mantienen niveles elevados de IL-18, IFN- γ e IL-8 en las etapas activas de la ESA.^{8,10} Adem3s, el ARNm de la enzima hemo oxigenasa-1 (HO-1), que degrada el hemo y, en consecuencia, aumenta la ferritina, aumenta en pacientes con ESA, especialmente cuando se someten a estr3s.⁸

Los criterios utilizados para el diagnóstico de ESA son los criterios de Yamaguchi. Se requiere el cumplimiento de cinco criterios, incluyendo al menos dos criterios mayores. Asimismo, se debe descartar des3rdenes reumatol3gicos, infecciosos y malignos.⁴ En el caso de la paciente, cumpli3 con 3/4 criterios mayores y todos los criterios menores.

La paciente present3 una complicaci3n grave conocida como sntrome de activaci3n de macrófagos (SAM).

Tabla 1. Criterios de Yamaguchi para el diagnóstico de Enfermedad de Still del Adulto.

Criterios de Yamaguchi para Enfermedad de Still del Adulto	Paciente
Criterios mayores	
Fiebre: temperatura de 39°C o más por 1 semana o más	Cumplió
Artralgias o artritis que dura 2 semanas o más	Cumplió
Rash típico maculopapular, asalmonado y acompañado de fiebre	Cumplió
Leucocitosis (10,000 o más) con predominio de neutrófilos (80% o más)	No cumplió
Criterios menores	
Faringitis o dolor de garganta	Cumplió
Linfadenopatía	Cumplió
Esplenomegalia o hepatomegalia	Cumplió
Función hepática elevada: niveles elevados de AST, ALT o LDH	Cumplió
ANA y FR negativo	Cumplió

La fisiopatología detrás es la perpetuación de la respuesta inflamatoria debido a la activación y proliferación excesiva de macrófagos y células T.¹¹ El diagnóstico se realiza por la presencia de cinco de los siguientes criterios: fiebre mayor o igual a 38,5°C, esplenomegalia, citopenias en 2 o más líneas celulares, hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia, hemofagocitosis, ferritina marcadamente elevada, actividad de célula natural killer ausente o disminuida, elevación del receptor alfa de la interleuquina 2 solubles (sCD25) y elevación de la quimiocina CXCL9.¹² La paciente cumplió con cinco criterios: fiebre, esplenomegalia, citopenias, hipofibrinogenemia y ferritina marcadamente elevada.

En cuanto al tratamiento, se utilizó ibuprofeno con el objetivo de disminuir las artralgias y los episodios febriles. La persistencia del resto de la sintomatología y la aparición de citopenia severa obligó al inicio de tratamiento con corticoides. Se ha comprobado que el tratamiento con prednisona produce la remisión de la enfermedad hasta en un 65% de los pacientes.¹ A pesar de una respuesta inicial favorable, surgieron complicaciones del SAM por lo que se inició terapia en pulsos con metilprednisolona, seguida de inmunoglobulina intravenosa.^{13,14}

Ante el antecedente de DM2 mal controlado se inició metotrexato,¹⁵ permitiendo así la reducción gradual de prednisona. Se observó una evolución clínica favorable, logrando deambulación espontánea, mejoría completa de las poliartralgias y remisión de las citopenias.

La enfermedad de Still del adulto, sigue siendo un reto diagnóstico por su inicio inespecífico simulando enfermedades comunes leves en su primera etapa.

Sin embargo, la evolución con persistencia de la fiebre, dérmico, articular y sistémico con pruebas de laboratorio no contributorias para un diagnóstico específico acompañado de ferritinemia elevada por encima de lo común encontrada en otras patologías inflamatorias hace tenerla en consideración, pues al iniciarse tratamiento oportuno, el pronóstico es bueno, incluso con complicaciones potencialmente mortales como en este caso.

Financiamiento

Esta investigación fue financiada con recursos propios.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Contribución de los autores

Los autores han contribuido de igual manera en la concepción, diseño, recopilación, análisis y/o interpretación de los datos, y contribuido a la redacción y al contenido intelectual del artículo.

Referencias

1. Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Sève P. Adult-onset Still's disease. *Autoimmun Rev.* 2014 Jul 1;13(7):708–22.
2. Giacomelli R, Ruscitti P, Shoenfeld Y. A comprehensive review on adult onset Still's disease. *J Autoimmun.* 2018 Sep;93:24–36.
3. Terkeltaub R, Esdaile JM, Décary F, Harth M, Lister J, Lapointe N. HLA-Bw35 and prognosis in adult Still's disease. *Arthritis Rheum.* 1981;24(12):1469–72.
4. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, Carette S, Décary F, Salusinsky-Sternbach M, et al. Adult Still's disease:

- manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine* (Baltimore). 1991 Mar;70(2):118–36.
5. Castellano Cuesta J, Corts Giner J, Pastor Oliver F. Enfermedad de Still del adulto.
6. Mandl LA, Nigrovic PA. Treatment of adult-onset Still's disease [Internet]. UpToDate. Wolters Kluwer; [cited 2024 Jun 12]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-adult-onset-stills-disease>
7. Mandl LA. Clinical manifestations and diagnosis of adult-onset Still's disease [Internet]. UpToDate. Wolters Kluwer; [cited 2024 Jun 12]. Available from: <https://bduptodate.upc.elogim.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-adult-onset-stills-disease>
8. Mehta B, Efthimiou P. Ferritin in adult-onset Still's disease: just a useful innocent bystander? *Int J Inflam*. 2012;2012:298405.
9. Tomaras S, Goetzke CC, Kallinich T, Feist E. Adult-onset Still's disease: clinical aspects and therapeutic approach. *J Clin Med*. 2021 Feb 12;10(4):733.
10. Meijvis SCA, Endeman H, Geers ABM, ter Borg EJ. Extremely high serum ferritin levels as diagnostic tool in adult-onset Still's disease. *Neth J Med*. 2007 Jun;65(6):212–4.
11. Saldarriaga Rivera LM, Sánchez-Ramírez N, Rodríguez-Conde L, Tejedor-Restrepo DP. Síndrome de activación macrofágica como desenlace de enfermedades reumatológicas: reporte de 4 casos. *Rev Colomb Reumatol*. 2021 Jul 1;28(3):221–6.
12. McClain KL, Eckstein O. Clinical features and diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis [Internet]. UpToDate. Wolters Kluwer; [cited 2024 Jun 12]. Available from: <https://bduptodate.upc.elogim.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-hemophagocytic-lymphohistiocytosis>
13. Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med*. 2005 May 2;201(9):1479–86.
14. Yoo DH. Biologics for the treatment of adult-onset Still's disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2019 Nov;19(11):1173–90.
15. Ruscitti P, Sota J, Vitale A, Lopalco G, Iannone F, Morrone M, et al. The administration of methotrexate in patients with Still's disease, “real-life” findings from AIDA Network Still Disease Registry. *Semin Arthritis Rheum*. 2023 Oct 1;62:152244.