CASO CLÍNICO

Enfermedad de Still del adulto: falsas apariencias

Garrastazu López R, Álvarez González A

Centro de Salud de Gama. Bárcena de Cicero (Cantabria)

Mujer de 27 años de edad, sin antecedentes personales ni familiares de interés, que en el intervalo de 4 meses consulta en dos ocasiones al Servicio de Urgencias de Atención Primaria por aparición súbita de un exantema macular pruriginoso sin otros datos exploratorios de interés.

Etiquetada como urticaria idiopática, se le pauta tratamiento sintomático con antihistamínicos orales y la clínica remite al cabo de pocas horas.

En un tercer episodio, el exantema se acompaña de adenopatías látero-cervicales inespecíficas, dolores articulares simétricos durante la última semana (muñecas, luego rodillas y tobillos), fiebre en picos vespertinos (38-39 º) y odinofagia. Refiere un intenso malestar y ha perdido 8 kg en estos últimos 4 meses.

La paciente es derivada al Servicio de Urgencias del hospital, donde el hallazgo de proteína C reactiva (PCR) de 12,9 mg/dl, junto con el cuadro clínico que presenta, lleva a la decisión de ingresarla para estudio.

En la primera analítica llama la atención la ferritina de 3.169 ng/ml, la PCR de 18,97 mg/dl, la velocidad de sedimentación (VSG) de 61 mm/hora, ligera leucocitosis con neutrofilia y alteración moderada de transaminasas. La serología de enfermedades reumáticas y los cultivos son negativos. El resto de parámetros carecen de interés.

Las TAC cráneo y tóraco-abdominal revelan adenopatías látero-cervicales inespecíficas, sin afectación de otros territorios.

La biopsia de una adenopatía da como resultado tejido linfático con hiperplasia linfoide reactiva, sin evidencia de malignidad.

Tras descartar procesos neoplásicos e infecciosos comunes, se orienta el caso hacia un origen autoinmune-inflamatorio sistémico seronegativo. Se concreta en una enfermedad de Still del adulto (ESA), gracias a los criterios de Yamaguchi (7/8) y Fautrel (7/8) (tabla 1).

Se comienza tratamiento con prednisona oral (40 mg/día), al que posteriormente se añade metrotexato (15 mg/semana), vitamina D y ácido fólico.

La paciente es dada de alta. Se produce recuperación progresiva del estado general y una cervicalgia moderada que va desapareciendo gradualmente. No vuelve a tener episodios de exantema y en los análisis de control al cabo de uno y dos meses, respectivamente, se aprecia normalización de los marcadores inflamatorios (ferritina, VSG y PCR). La función hepática permanece en fase de recuperación.

COMENTARIO

La ESA presenta una incidencia aproximada de 1 caso/100.000 habitantes. Afecta mayormente a adultos jóvenes de 16-35 años, pero se han descrito casos en edades posteriores. No existen diferencias por sexo[1], aunque en algunas series es ligeramente superior en mujeres[2,3].

La etiología sigue siendo incierta. La hipótesis sobre una predisposición genética no ha sido confirmada, aunque se ha descrito una mayor prevalencia de los antígenos de histocompatibilidad de clase II HLA-DR2, DR4, DR7 y Bw35[1,4].

El cuadro infeccioso puede tener un papel en la patogenia de la enfermedad, ya que ambos comparten similitudes clínicas y analíticas y su aparición se considera como posible desencadenante de la ESA, pero no se ha podido demostrar un agente común.

Si por algo destaca la ESA es por su heterogeneidad clínica. Aparecen muchos síntomas y combinaciones de los mismos, por lo que supone un reto diagnóstico en la consulta del médico de atención

primaria. En la tabla 2 se muestran los principales síntomas y su frecuencia de aparición[1-8].

Actualmente, ningún resultado de laboratorio es diagnóstico, pero son muy sugestivos de ESA la leucocitosis moderada con neutrofilia por encima de 80 % y unas cifras de ferritina de al menos cinco veces por encima de los valores habituales (al menos 1.000 o 3.000 ng/ml, según autores), con una proporción de ferritina glucosilada por debajo de 20 %[2,3,10]. La hemoxigenasa (HO-1) es una enzima que puede tener una importante relación con la actividad de la enfermedad y ser un biomarcador de la misma si ello se confirma en estudios futuros[9].

DIAGNÓSTICO

Al diagnóstico de ESA se llega mediante la combinación de manifestaciones clínicas y analíticas, por una parte, y la exclusión de otras patologías, por otra.

El diagnóstico diferencial de ESA, que en muchas ocasiones se presenta en el contexto de un cuadro de fiebre de origen desconocido (FOD), se debe hacer con[2,6,7]:

- Infecciones: en muchas ocasiones ocultas y con similitud clínica (endocarditis, infección oculta de vías biliares o urinarias, brucelosis, tuberculosis, yersiniosis, hepatitis o VIH).
- Neoplasias: linfoma, enfermedad mieloproliferativa, tumores sólidos (riñón, colon, pulmón) o síndromes paraneoplásicos.
- Enfermedad autoinmune o inflamatoria: vasculitis (poliarteritis nodosa), artritis postestreptocócica o reactiva, polimiositis, dermatomiositis, lupus sistémico, artritis reumatoide seronegativa, síndrome de Sweet, síndromes autoinflamatorios hereditarios, enfermedad de Whipple, sarcoidosis, síndrome de hipersensibilidad a fármacos…

EVOLUCIÓN

Están descritos tres patrones evolutivos de la enfermedad[1-3,8]:

- Monocíclico (34 %): un único episodio con recuperación completa entre las dos primeras semanas y varios meses después.
- Policíclico (24 %): episodios recurrentes, en los que suele haber recuperación intercrisis; puede tardar años y necesitar tratamiento farmacológico prolongado.
- Crónico (40 %): cuadro con remisión incompleta, fundamentalmente articular y progresiva; en un tercio de los casos se desarrolla artritis erosiva y anquilosis.

El pronóstico de la ESA está ligado a la evolución de su patología articular. Aproximadamente 80 % de los pacientes presentarán un deterioro leve-moderado de su actividad funcional; el resto padecerán limitaciones graves y anquilosis, relacionadas con los patrones policíclicos y crónicos de la enfermedad[1,2].

PRONÓSTICO

La supervivencia a los 5 años se estima en 90 %[1]. Las causas de fallecimiento tardío son la amiloidosis y las infecciones relacionadas con el tratamiento inmunosupresor. En etapas tempranas, los casos de fallecimiento son debidos a coagulación intravascular diseminada (CID), citopenias, síndrome hemofagocitario, taponamiento cardiaco o fallo hepático fulminante[2]. Son situaciones poco frecuentes, pero descritas en la literatura.

TRATAMIENTO

Hoy en día se considera que el tratamiento se debe comenzar con corticoides, normalmente prednisona oral (a dosis de 0,5-1 mg/kg/día), a la que responden favorablemente 50-70 % de los pacientes, ya que a los AINE sólo responden 20 %[1,4,8].

Pueden ser necesarias dosis iniciales en bolo IV de metilprednisolona (1-2 mg/kg) si el cuadro aparenta gravedad[5]. También es muy útil su uso intraarticular en artritis graves.

Las sales de oro, la D-penicilamina, la salazopirina y la hidroxicloroquina son fármacos de segunda línea, utilizados en las formas crónicas articulares[1,2].

Los inmunosupresores son empleados para el control de las manifestaciones sistémicas y las complicaciones de la ESA, o como ahorradores de corticoides. Entre ellos, cabe destacar el metotrexato y la ciclosporina A. El metotrexato (a dosis de 5-20 mg semanales) ha sido utilizado eficazmente, tanto en el tratamiento de las manifestaciones articulares como extraarticulares, y parece ser la opción más eficaz para pacientes con enfermedad activa a pesar del tratamiento con corticoides[2,4,8].

El tratamiento con anakinra (antagonista del

receptor IL-1, a dosis de 100 mg/día SC) es considerado de tercera línea, en caso de escasa respuesta al metotrexato[2,4,8]. Otros fármacos más recientes de este grupo son el rilonacept y canakinumab, que parecen mejorar aspectos farmacocinéticos, todo ello a falta de más estudios[4].

El tocilizumab (antagonista de la interleukina-6) es una prometedora opción en casos refractarios e incluso en circunstancias de afectación grave, como el inicio de una CID[2,4].

Agentes anti-TNF, como el etanercept o infliximab, demuestran una eficacia moderada en casos resistentes[1,2,4].

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la enfermedad de Still del adulto más utilizados

Criterios	Criterios Mayores	Criterios Menores	Requisitos	Sensibilidad/ Especificidad
Cush	• Fiebre diaria > 39 ºC • Rash evanescente • Leucocitosis > 12.000 cel/ml +VSG >40 mm/h • FR < 1:80 e ANAs < 1:100 • Anquilosis carpal	• Inicio < 35 años • Artritis • Odinofagia • Daño hepático • Serositis • Anquilosis tarsal o cervical	• Criterio mayor: 2 puntos • Criterio menor: 1 punto • Probable con > 10 puntos durante 12 semanas • Definitivo con > 10 puntos en 6 meses + • Exclusión de otras causas	84 / ¿? %
Yamagouchi	• Fiebre > 39 ºC >1 semana • Artralgias > 2 semanas • Rash típico • Leucocitosis > 10000+> 80 % de neutrófilos	• Odinofagia • Adeno o esplenomegália • Daño hepático • FR < 1:80 e ANAs < 1:100	• 5 criterios de los cuales 2 o más son mayores + • Exclusión de otras causas	96,2 / 92,1 %
Fautrel	• Fiebre con picos diarios • Artralgias • Eritema transitorio • Faringitis • Neutrófilos > 80% • Ferritina glicosilada < 20 %	• Rash máculo-papular • Leucocitosis > 10.000 cel/ml	• 4 criterios mayores o 3 mayores y 2 menores + • Exclusión de otras causas	80,6 / 98,5 %

Tabla 2. Manifestaciones clínicas más habituales en la enfermedad de Still del adulto y el rango de incidencia según revisión de series

Manifestaciones	Frecuencia (%)
Artralgia	95-100
Fiebre>39º	82-100
Artritis	72-100
Rash cutáneo	77-100
Leucocitosis	89-94
Odinofagia	35-92
Mialgia	38-84
Neutrofilia	83-88
Función hepática alterada	43-76
Anemia	50-75
Linfadenopatía/esplenomegalia	35-71
Pleuritis/pericarditis	20-25
Episodio juvenil previo	10-15

BIBLIOGRAFÍA

1. Holgado S, Valls M, Olivé A. Enfermedad de Still del adulto. Rev Esp Reumatol 2001;28:32-7.
2. Fautrel B. Adult-onset Still disease. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2008;22:773-92.
3. Senthilvel E, Papadakis A, McNamara M, Adebambo I. Adult-Onset Still Disease (AOSD). The Journal of American Board of Family Medicine (JABFM) 2010;23:418-22.
4. Mavragani C, Spyridakis E, Koutsilieris M. Adult-Onset Still's Disease: From Pathophysiology to Targeted Therapies. International Journal of Inflammation 2012;879020. http://dx.doi.org/10.1155/2012/879020.
5. Repiso M, Pernaut E. Enfermedad de Still del adulto en Atención Primaria. Semergen 2002;28:242-4.
6. Kontzias A, Efthimiou P. Adult-Onset Still's Disease: Pathogenesis, Clinical Manifestations and Therapeutic Advances. Drugs 2008;68:319-37.
7. Vanderschueren S, Hermans F, De Munter P, Knockaert D. Adult-onset Still's disease:still a diagnosis of exclusion. A nested case-control study in patients with fever of unknown origin.Clin Exp Rheumatol. 2012;30:514-9.
8. Cabanelas N, Ferreira P, Esteves MC, Roxo F. Avanços no conhecimento da doença de Still do adulto. Acta Med Port 2011;24:183-92.
9. Mehta B, Efthimiou P. Ferritin in Adult-Onset Still's Disease: Just a Useful Innocent Bystander? International Journal of Inflammation 2012;298405. http://dx.doi.org/10.1155/2012/298405.