

REPORTE DE CASO: ENFERMEDAD DE STILL ASOCIADA A SÍNDROME DE ACTIVACIÓN MACROFÁGICA VERSUS SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO EN ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL SISTÉMICA

Erazo L¹, Córdova R¹, Villacís V², Gómez ME², Salazar R², Escudero S³, Villacís R⁴

¹Médico Postgradista de Medicina Interna de la Universidad Central del Ecuador, ²Médico Tratante Unidad de Reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín, ³Médico Internista adscrito a la Unidad de Reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín, ⁴Jefe de la Unidad de Reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín

RESUMEN

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo
Recibido: 13/nov/2016
Aceptado: 15/nov/2016
On-line: 20/dic/2016

Palabras clave:
Still, Artritis, Sistémico

La enfermedad de Still es un trastorno inflamatorio sistémico de etiología desconocida, con tendencia a la cronicidad y recidivas; caracterizado principalmente por artritis, fiebre y rash maculopapular evanescente, menos frecuente odinofagia, hepato-esplenomegalia y adenopatías; además se han descrito casos de su asociación con neoplasias, síndrome de activación macrofágica y amiloidosis. El objetivo de la revisión de este caso es, que si bien esta patología es un diagnóstico de exclusión es parte del diagnóstico diferencial de muchas patologías, lo que dificulta su diagnóstico, pero al mismo tiempo sabemos que es necesario su identificación temprana por su alta mortalidad, lo que hace importante aplicar criterios clínicos y de laboratorio que nos permitan acercarnos a un diagnóstico más preciso y un apoyo multidisciplinario adecuado.

ABSTRACT

ARTICLE INFORMATION

Article history:
Received: November 13th, 2016
Accepted: November 15th, 2016
On-line: December 20th, 2016

Keywords:
Still, Arthritis, Systemic

Still's disease is a systemic inflammatory disorder of unknown etiology with a tendency to chronicity and recurrence; mainly characterized by arthritis, fever and evanescent maculopapular rash; sore throat, hepatosplenomegaly and lymphadenopathy are less frequent; in addition there have been reports of its association with cancer, amyloidosis and macrophage activation syndrome. The aim of the review of this case is that although this disease is a diagnosis of exclusion, it is part of the differential diagnosis of many diseases, making it difficult to diagnose, but at the same time we know that early identification is necessary, because of its high mortality, which makes it important to apply clinical and laboratory criteria that allow us to approach a more accurate diagnosis and a multidisciplinary assessment.

CORRESPONDENCIA

Erazo Ayala Lizceth Gabriela,
Universidad Central del Ecuador
liz88_ea@hotmail.com
Quito, Ecuador

COMO CITAR ESTE ARTÍCULO:

Erazo L, Córdova R, Villacís V, Gómez ME, Salazar R, Escudero S, Villacís R. Reporte de caso: enfermedad de still asociada a síndrome de activación Macrofágica vs síndrome linfoproliferativo en Artritis idiopática juvenil sistémica. Reumatología al Día. 2016. (11), 1; 29-32. Disponible en: www.serecuador.com.ec/revista/

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Still del adulto descrito por primera vez por Eric George Lapthorne Bywaters en 1971 en 14 pacientes mayores de 16 años con manifestaciones clínicas similares a la forma infantil y por George Frederic Still en 1897 como artritis idiopática juvenil sistémica (AIJ-S)¹. Es una enfermedad inflamatoria de etiología desconocida, siendo más frecuente en paciente portadores de antígenos del complejo de histocompatibilidad clase II, además se asocia a ciertas infecciones como posibles desencadenantes por el comienzo agudo de los síntomas y la intensa reacción inflamatoria^{1,2}. Es frecuente en adultos jóvenes y en población caucásica con una incidencia de 1/100,000 con una relación mujer/hombre 1:1³.

El Síndrome de Activación Macrofágica (SAM) es una complicación grave de la Artritis Idiopática Juvenil de comienzo Sistémico (AIJ-S)⁴.

En la patogenia está implicada una proliferación incontrolada de linfocitos T y de macrófagos que da lugar a una liberación excesiva de citocinas inflamatorias, responsables del daño tisular y de las alteraciones analíticas⁵. Se caracteriza clínicamente por fiebre, exantema, hepatoesplenomegalia y alteración del Sistema Nervioso Central (SNC).

El síndrome de activación macrofágica también conocido como linfohistiocitosis hemofagocítica descrito por primera vez en 1939, caracterizado por activación inmune patológica, puede ser primario asociado a mutaciones genéticas o secundario a infecciones, neoplasias o enfermedades autoinmunes, incidencia 1.2/1000000 casos por año; aunque puede ser subdiagnosticado, se debe tener una alta sospecha al ser su diagnóstico de exclusión; para iniciar un tratamiento temprano evitando su alta mortalidad⁶. Se presenta como complicación de ciertas enfermedades autoinmunes, siendo más frecuente en Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Artritis Idiopática Juvenil (AIJ), enfermedad de Still y en otros menos frecuentes como poliarteritis nodosa, enfermedad mixta del tejido conectivo, sarcoidosis pulmonar, esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren⁷.

CASO

Paciente femenina de 17 años con diagnóstico de AIJ desde hace 4 años, en tratamiento con metotrexate 20 mg semanal, prednisona 5 mg diario, ácido fólico 1 mg diario y diclofenaco 50 mg en caso de dolor.

Paciente acude a casa de salud por presentar cuadro de 18 horas de evolución de dolor articular, fiebre y rash en tronco y miembros superiores. Según reporte de historia clínica de esta casa de de salud, al examen físico paciente al ingreso se encontraba febril, presentaba rash maculopapular en tronco, abdomen y miembros superiores, que respeta palmas de manos y plantas de pies, no rash malar, no úlceras orales, no adenopatías, cardiopulmonar sin patología aparente, abdomen no doloroso, no visceromegalias, extremidades no edemas, pulsos presentes, además en exámenes

de laboratorio presentó 23000 glóbulos blancos, procalcitonina 8.2, función renal y hepática dentro de parámetros normales, en el examen microscópico de orina se evidenció bacteriuria, siendo hospitalizado con diagnóstico de infección de vías urinarias, por lo que recibió recibiendo ampicilina-sulbactam, cediendo alza térmica, pero persistiendo la leucocitosis hasta 27000; servicio de Hematología realiza aspirado medular encontrando médula ósea hiper celular, presencia de megacariocitos, serie eritroide con cambios megaloblásticos leves, serie mieloide con maduración hasta segmentados, se observan algunas figuras de hemofagocitos y se determina que estos hallazgos son como consecuencia a la enfermedad de base y más signos de toxicidad por metotrexate, por lo que se suspende fármaco y se continua con prednisona a dosis bajas y se da alta. Figura 1.

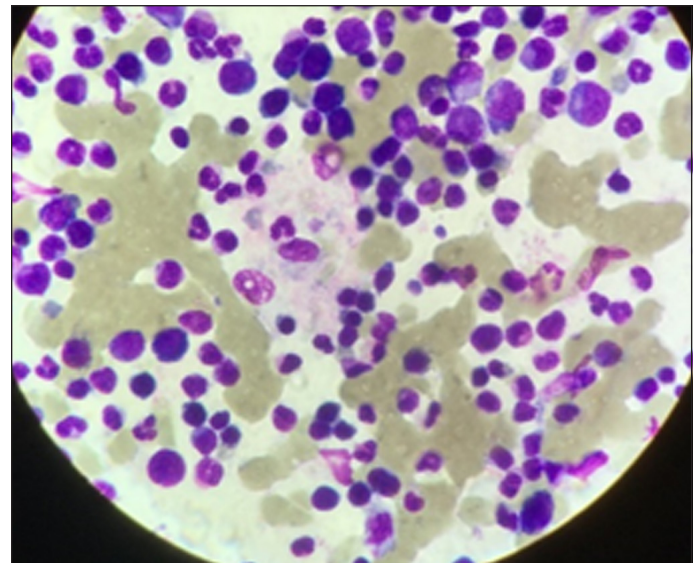


Figura 1. Médula ósea hiper celular, hiperplasia granulocítica madura con aumento de eosinófilos, macrófagos activos con figuras de hemofagocitosis.

Una semana después del alta acude a nuestra casa de salud por persistencia de fiebre, rash, artralgias y se decide su reingreso. Al examen físico además se encontraba una artritis oligoarticular acompañado de adenopatía submaxilar izquierda, en exámenes de laboratorio: leucocitos 25030 $\mu\text{m}/\text{l}$, hemoglobina 9.8 mg/dl, hematocrito 30.2%, volumen corpuscular medio 88, hemoglobina corpuscular media 28.6, reticulocitos 1.8, linfocitos 1180 $\mu\text{m}/\text{l}$, neutrófilos 22890 $\mu\text{m}/\text{l}$, plaquetas 579000 $\mu\text{m}/\text{l}$, ferritina 864, transaminasas dentro de parámetros normales, LDH 737, PCR 28, procalcitonina 0.71, creatinina 0.4, fibrinógeno 522.2, triglicéridos 98, colesterol 104, marcadores tumorales negativos, marcadores virales negativos, examen microscópico de orina normal.

Cultivos en sangre y orina para bacterias, hongos y estudios para tuberculosis fueron negativos. La radiografía de tórax no presentó lesión pleuro-pulmonar. La ecografía de abdomen: hígado de forma normal, estructura interna homogénea, sin lesiones ocupantes de espacio, lóbulo derecho mide 11.6cm, bazo de forma y tamaño normal, riñones de forma y tamaño conservado relación corticomedular conservada. Ecografía partes blandas de cuello ganglio en región izquierda de 0.93 cm (Figura 2), el mismo que fue extirpado para estudio.

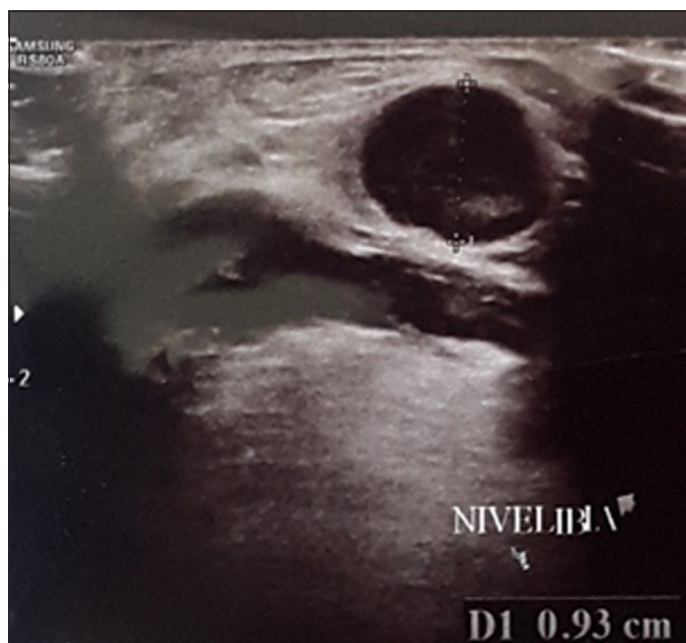


Figura 2. Eco de cuello ganglio submaxilar izquierdo.

La tomografía corporal presentó múltiples adenopatías en cuello, región axilar y pélvica que superan 1 cm de diámetro y hepato-esplenomegalia, Figura 3 y 4.

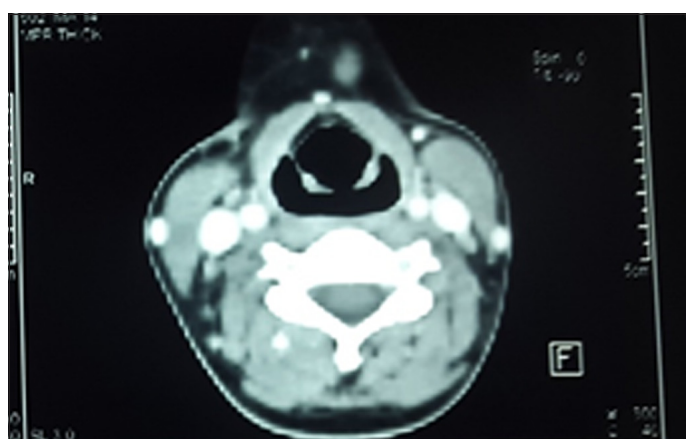


Figura 3. TAC cervical: presencia de ganglios cervicales, el de mayor tamaño de 0.93cm en región cervical nivel IA

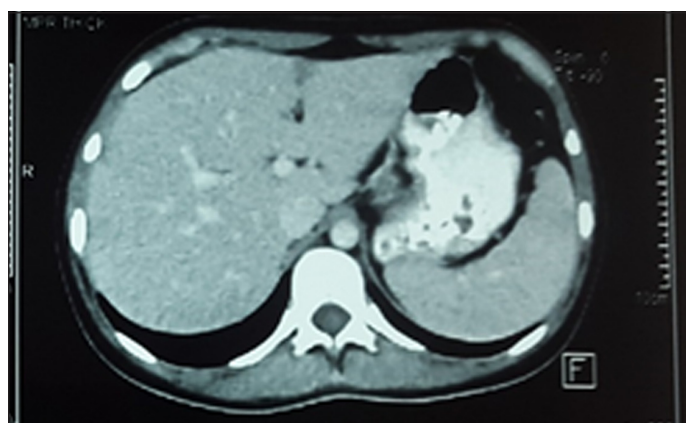


Figura 4. TAC abdomen: hepato-esplenomegalia

Por persistencia de hemofagocitos en aspirado medular y más cuadro clínico de paciente con fiebre (que no se relaciona a causa infecciosa), rash evanescente, artritis oligoarticular, anemia y ferritina > 500, se piensa en síndrome hemofa-

gocítico, por lo que se solicita valoración a hematología, quienes por falta de criterios descartan esta condición.

A las dos semanas de su ingreso a nuestra casa de salud, paciente ya no presenta leucocitosis más bien leucopenia con neutropenia severa, elevación de enzimas hepáticas y leve hipertrigliceridemia, por lo que servicio de Reumatología considera que paciente cumple con criterios para síndrome de activación macrofágica o síndrome hemofagocítico secundario a su patología de base AIJ y por el alto riesgo de mortalidad se decide iniciar con bolos de metilprednisolona (1 gramo intravenoso cada día por 3 días), con respuesta parcial, por lo se inicia estimulantes de colonias de granulocitos.

En resultados histopatológico de ganglio cervical presentó hallazgos sugestivos de una enfermedad linfoproliferativa.

Se realiza una nueva revisión de placas junto con el servicio de Hematología y se determina que los hallazgos de la biopsia son compatibles con síndrome de reactivación hemofagocítica y se descarta proceso linfoproliferativo, por lo tanto se cataloga cuadro de paciente como un síndrome de reactivación macrofágica secundario a su patología de base, artritis idiopática juvenil, que la catalogamos como sistémica o enfermedad de Still, por cuadro inicial de la paciente.

Posterior a la administración de metilprednisolona y estimulantes de colonia de granulocitos, paciente se mantiene asintomática con dosis de prednisona de 0,5mg/Kg/día.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Still del adulto es un trastorno inflamatorio sistémico con tendencia a la cronicidad y recidivas, descrita por primera vez por Eric George Lapthorne Bywaters en 1971 (Londres, 1910-2003) y la forma infantil por George Frederic Still en 1897 (Londres, 1868-1941)¹. Enfermedad de etiología desconocida, se cree que existe predisposición genética asociado a los antígenos del complejo de histocompatibilidad de clase II: HLA-DR2, DR4, DR7, B17, B18 Y B35¹, además de otros factores como procesos infecciosos de origen viral: ECHO virus, citomegalovirus, epstein-barr, parainfluenza y bacteriano: yersenia enterocolitica, mycoplasma pneumoniae^{2,3}. Incidencia aproximadamente 1-4/100000 casos siendo más frecuente en mujeres¹.

Por la variedad de manifestaciones clínicas se la incluye dentro de síndrome de fiebre de origen desconocido ya que es necesario descartar otras patologías siendo su diagnóstico de exclusión. Dentro de las principales manifestaciones clínicas se destacan alza térmica mayor a 39°C que suele presentarse antes de otras manifestaciones, artritis de predominio en muñecas, rodillas y tobillos; es simétrica y usualmente es oligoarticular al inicio evolucionando a poliarticular; rash maculopapular o macular de color salmón evanescente, no pruriginoso predominio en tronco y extremidades proximales; faringitis que puede ser supurativa en ciertos casos puede preceder a la fiebre y erupción cutánea y está presente en recaídas⁸ y otras manifestaciones menos frecuentes adenopatías móviles, blandas y no dolorosas de localización submandibulares, supraclavicular, axilar e in-

ginal; hepato-esplenomegalia que puede ser causa de confusión diagnóstica con neoplasias hematológicas; serositis como pleuritis o pericarditis que se presentan en un 10-20% de pacientes¹ y otras complicaciones como síndrome de activación macrofágica o linfohistiocitosis hemofagocítica que se caracteriza por activación del sistema mononuclear fagocítico existiendo proliferación incontrolada no maligna de los histiocitos acompañada de fenómeno de hemofagocitosis con hipercitoquinemia⁹, que se presenta en un pequeño porcentaje de pacientes, 12-20%, de aquellos que cumplen con los criterios de Yamaguchi para enfermedad de Still del adulto (Tabla 1); sin embargo se cree que puede ser subdiagnosticada¹⁰.

Criterios de Yamaguchi
5 o más criterios: 2 o más deben ser mayores
Criterios mayores: - Fiebre mayor a 39°C durante 1 semana o mas - Artralgias o artritis durante 1 semana o mas - Rash típico - Leucocitosis $\geq 10000/\text{mm}^3$ con $\geq 80\%$ PMN
Criterios menores: - Odinofagia - Linfadenopatía diagnosticada recientemente - Hepatomegalia y/o esplenomegalia - Alteración de las pruebas de función hepática - FR y ANA negativos
Criterios exclusión: - Infecciones (especialmente sepsis y mononucleosis infecciosa) - Neoplasias (especialmente linfoma maligno) - Otras enfermedades reumáticas (especialmente vasculitis sistémicas)
Tabla 1. Yamaguchi M. et al. J Rheumatol. 19:424-30, 1992 ¹¹

El síndrome de activación macrofágica es una complicación de trastornos inflamatorios sistémicos como AIJ, enfermedad de Still y otras enfermedades autoinmunes¹² que se caracteriza por una respuesta inmune desproporcionada e inefectiva secundaria al aumento en la producción de citocinas por la activación excesiva de células T, aunque su etiopatogenia aún no está del todo clara¹³ se cree que fármacos y virus pueden ser factores desencadenantes¹¹.

Su diagnóstico se basa en criterios realizados en conjunto por el EULAR, ACR y PRINTO que incluyen datos clínicos, de laboratorio e histopatológicos (Tabla 2)^{10,12}, usualmente el órgano más afectado es la médula ósea sin embargo el medulograma inicial puede ser no diagnóstico en 2/3 de los casos siendo importante realizar exámenes seriados. Un diagnóstico de certeza a veces no es posible en todos los pacientes por la falta de manifestaciones clínicas y estudios de laboratorio patognomónicos además que las características histopatológicas generalmente no se presentan en etapas iniciales; por lo que no se debe descartar su presencia cuando existe alta sospecha debido a su alta mortalidad según estudios aproximadamente 8%^{10,12,14}.

Criterios Síndrome de activación macrofágica
1 criterio clínico y 2 criterios de laboratorio. Criterios histopatológico en caso de duda
Criterios laboratoriales: - Citopenias: afecta a 2 o más líneas celulares: leucocitos $\leq 4000/\text{mm}^3$, hb ≥ 9 gr/dl o plaquetas ≥ 150000 - Incremento AST > 40 U/L - Incremento LDH > 567 U/L - Hipofibrinogenemia $\leq 150\text{mg/dl}$ - Hipertrigliceridemia $> 178\text{mg/dl}$ - Hiperferritinemia > 500 mcg/l
Criterios clínicos: - Disfunción del SNC: irritabilidad, desorientación, cefalea, convulsiones, coma - Manifestaciones hemorragias: púrpura, fácil aparición de moretones, sangrado de la mucosa - Hepatomegalia $\geq 3\text{cm}$ por debajo del reborde costal - Esplenomegalia: ≥ 3 cm debajo del reborde costal - Fiebre $> 38^\circ\text{C}$
Criterio histopatológico: Evidencia de hemofagocitosis macrofágica en el aspirado de médula ósea.
Tabla 2. Criterios síndrome de activación macrofágica ¹²

CONCLUSIONES

Con este caso determinamos que siempre en el estudio de fiebre se debería considerar este tipo de condición, ya que al no hacerlo aumento el riesgo de complicaciones para el paciente. Es importante el apoyo de criterios tanto clínicos como de laboratorio que nos permiten un diagnóstico y tratamiento tempranos y así evitar fatales consecuencias. Es siempre necesario el apoyo multidisciplinario que nos ayude a establecer un diagnóstico más preciso, como en este caso que por el apoyo de hematología se descartó de manera definitiva una posible enfermedad linfoproliferativa.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no declaran ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Castellano J, Corts J, Pastor E. Enfermedad de Still del Adulto. Enfermedades reumáticas Actual SVR. 2014;
2. Pouchot J, Sampalis J, Beaudet F. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Med.* 1991;70(2):118–36.
3. Olive A, Holgado S, Valls M. Enfermedad de Still del adulto. *Rev Esp Reum.* 2001;28:32–7.
4. Woo Keum S, Jae Kim M, Young Bae E. A Case of Macrophage Activation Syndrome Developed in Female Adolescent with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheum Dis.* 2014;21(2):96–100.
5. Grom A. Natural killer cell dysfunction. A common pathway in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis, macrophage activation syndrome, and hemophagocytic lymphohistiocytosis? *Arthritis Rheum.* 2004;50:689–98.
6. Espinoza K, Garciadiego O, León E. Síndrome hemafagocítico. Conceptos actuales. *Gac Med Mex.* 2013;149:431–7.
7. George M. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med.* 2014;5:69–86.
8. Colebunders R, Stevens W, Vanagt E. Adult Still's Disease Caused by *Yersinia enterocolitica* Infection. *Arch Intern Med.* 1984;144(9):1880–2.
9. Gerfaud M. Adult Still's Disease Caused by *Yersinia enterocolitica* Infection. *Autoimmun Rev.* 2014;
10. Tapia L, Picazo A, Romero J. Síndrome de activación del macrófago secundario a enfermedad de Still. *An Esp Pediatr.* 1999;194–6.
11. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Muzyshima Y, Kashiwagi H, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1992;19(3):424–30.
12. Ravello A, Minoia F, Davi S. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/ Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collabora. *Arthritis Rheumatol.* 2016;
13. Bae C, Jung J, Kim H. Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical features, predictive factors, and prognosis in 21 patients. *Med.* 2015;94(4):451.
14. Stephan J, Zeller J, Hubert P, Herbelin C, Dayer J, Prieur M. Macrophage activation syndrome and rheumatic disease in childhood: A report of four new cases. *Clin Exp Rheumatol.* 1993;11:451–6.