

REPORTE DE CASO CLÍNICO

Enfermedad de Still del adulto. Reporte de caso

David Francisco Poma Vélez¹, Arturo Xavier Reyes Paredes²,
Santiago Andrés Ludeña Poma³

¹Clínica de Especialidades Mogrovejo.
Loja, Ecuador.

³Servicio de Pediatría. Hospital Isidro Ayora.
Loja, Ecuador.

²Servicio de Reumatología. Hospital de Día IESS.
Jipijapa, Ecuador.

Adult Still's disease. Case report

PALABRAS CLAVE

enfermedad de Still del Adulto, fiebre, diagnóstico

KEYWORDS

Still Adult, fever, diagnosis

CORRESPONDENCIA

David Francisco Poma Vélez.
Clínica de Especialidades Mogrovejo. Loja,
Ecuador.
pomadavid08@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-6585-9858>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de interés
en esta publicación.

RESUMEN

La enfermedad de Still del adulto (ESA) es una condición médica poco frecuente con raras complicaciones graves; sin embargo, aún no se conocen con claridad sus factores de riesgo, sus factores pronósticos, ni los aspectos asociados a las recaídas y a la refractariedad a esteroides en individuos con esta condición. Afecta a adultos jóvenes (promedio). La ESA se caracteriza por la tríada fiebre, artralgias/artritis y brote cutáneo; sin embargo, su presentación clínica puede variar. Los criterios diagnósticos más utilizados fueron propuestos por Yamaguchi (1992), de los cuales se requiere el cumplimiento de mínimo 5 y que 2 de estos sean mayores. Los criterios mayores son: fiebre $>39^{\circ}\text{C}$ con duración ≥ 1 semana, artralgia o artritis por al menos 2 semanas, brote y leucocitosis $>10\,000/\text{mm}^3$ con más de 80% de células polimorfonucleares. Los criterios menores son: odinofagia, aparición reciente de linfadenopatía significativa, hepatomegalia o esplenomegalia, pruebas de función hepática anormales y pruebas negativas para anticuerpos antinucleares (ANA) o factor reumatoide. Otro hallazgo común es la hiperferritinemia. Su diagnóstico diferencial se lo realiza con infecciones, malignidad y enfermedades reumáticas. El pronóstico de la ESA es favorable, con una tasa de mortalidad específica estimada del 1-3%, siendo el Síndrome de Activación Macrofágica su principal complicación, la prevalencia oscila entre el 10 y el 15% y se asocia a una alta tasa de mortalidad.

ABSTRACT

Adult Still's disease (ASD) is a rare medical condition with rare serious complications; however, its risk factors, prognostic factors, and aspects associated with relapses and steroid refractoriness in individuals with this condition are still not clearly unders-

tood. It affects young adults (average age 38 years) 2 AE is characterized by the triad of fever, arthralgias/ arthritis and skin rash; however, its clinical presentation may vary. The most commonly used diagnostic criteria were proposed by Yamaguchi (1992), of which at least 5 are required and 2 of these are major. The major criteria are: fever $>39^{\circ}\text{C}$ lasting ≥ 1 week, arthralgia or arthritis for at least 2 weeks, flare and leukocytosis $>10\,000/\text{mm}^3$ with more than 80% polymorphonuclear cells. Minor criteria are odynophagia, recent onset of significant lymphadenopathy, hepatomegaly or splenomegaly, abnormal liver function tests, and negative tests for antinuclear antibodies (ANA) or rheumatoid factor. Another common finding is hyperferritinemia. Its differential diagnosis is made with infections, malignancy and rheumatic diseases. The prognosis of AAS is favorable, with an estimated specific mortality rate of 1-3%, with Macrophagic Activation Syndrome being its main complication, the prevalence ranges from 10-15% and is associated with a high mortality rate.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Still del Adulto (ESA) es un trastorno autoinflamatorio sistémico raro de origen desconocido.³ Su etiología es muy variada ya que incluye diversos factores: genéticos, infecciones, alteraciones linfocitocíticas y alteraciones en el sistema inmune.^{7,10} Su prevalencia se estima en 1 - 24 por 1 000 000 personas.²

Es tradicionalmente caracterizado por cuatro manifestaciones cardinales: fiebre punzante de predominio vespertino $>39^{\circ}\text{C}$ con duración ≥ 1 semana, lesiones cutáneas maculopapulares color rojo asalmonado, artralgia o artritis y un recuento de glóbulos blancos de $10.000/\text{mm}^3$ con predominio de neutrófilos, pueden acompañarse de alopecia, odinofagia, esplenomegalia, disfunción hepática y que ocasionalmente pueden asociarse complicaciones, lo que hace que la expresión clínica sea muy heterogénea y el diagnóstico a veces es difícil.^{12,13} Puede tener curso monoclónico, recurrente o crónico.¹¹

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 31 años de edad nacido y residente en la ciudad de Loja, con antecedentes patológicos personales de alergia a los AINES, (excepto al

Meloxicam) Infecciones faringo-amigdalinas a repetición, tratada en varias ocasiones con Penicilina G Benzatínica 2 400 000 UI, en su último proceso infeccioso (julio 2023) se realizó cultivo más antibiograma sin evidencia de microorganismos patógenos aislados. Refiere cuadro de 3 meses de evolución con episodios de fiebre vespertina (mayor a 39 grados centígrados), con artritis migratoria en miembros inferiores (tobillo izquierdo, tobillo derecho, rodilla derecha) que posteriormente se limita a tobillo derecho, presencia de alopecia, odinofagia, adenopatías cervicales y axilares, se indicó antibióticos en varias ocasiones (Penicilinas, Cefalosporinas, Macrólidos) que no modificaron su cuadro clínico, refiriendo mejoría parcial con Meloxicam.

Dentro de los exámenes complementarios cita leucocitosis ($11.5 \times 10^3/\text{uL}$) con neutrofilia (85%), los reactantes de fase aguda se muestran elevados (PCR: 11.45 mg/L. VSG: 43 mm/H), así como hiperferritinemia (450 ng/ml). Serología para VIH, VDRL, Hepatitis: Negativo. Función Hepática GGT: 116 U/L (resto de función hepática dentro de límites normales). Factor Reumatoide (FR) Negativo, Anticuerpos Antinucleares (ANA) por método Inmunofluorescencia Indirecta (IFI): Negativo. Elemental y Microscópico de orina: normal. Reticulocitos: dentro de límites normales. Eco Abdomen Superior: Incremento del eje mayor del bazo, con un índice esplénico de 666.3cc.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Still de inicio en la edad adulta (ESA) es una enfermedad autoinflamatoria sistémica descrita por Eric Bywaters galeno inglés, poco frecuente caracterizada por una respuesta inmunitaria innata anormal que conduce a una sobreabundancia de citoquinas, predominantemente IL- 1β e IL - 8, IL - 8, IL-18, siendo estas citocinas responsables de gran parte de la patología.^{6,14,16,17}

Aunque están diseñados principalmente para la investigación, la mayoría de los médicos utilizan los criterios de clasificación de Yamaguchi (1992) y Fautrel para la ESA en la práctica. Estos dos son los criterios diagnósticos más sensibles y específicos. Incluyen criterios de exclusión con alta sensibilidad y especificidad, como infecciones, neoplasias malignas y otras enfermedades autoinmunes.⁴ En nuestro caso, utilizamos los criterios de Yamaguchi, mediante los cuales se llegó al diagnóstico cumpliendo más de 6 criterios (3 mayores y

3 menores), descartándose otro tipo de enfermedades autoinmunes, infecciosas o neoplásicas por clínica y exámenes complementarios.

Tabla 1. Criterios Diagnósticos de Enfermedad de Still del Adulto elaborados por Yamaguchi (1992).¹⁹ Para considerar la presencia de esta enfermedad se necesitan cinco criterios de los cuales dos son mayores y que no presenten criterios de exclusión. Sensibilidad: 96.2%. Especificidad: 92.1%.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE YAMAGUCHI (1992)
CRITERIOS MAYORES
Fiebre hasta 39 o 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 asalmonado, usualmente en tronco y extremidades.
Leucocitosis $\geq 10,000/\mu\text{L}$ con $\geq 80\%$ neutrofilia.
CRITERIOS MENORES
Dolor faríngeo.
Linfoadenopatías.
Hepatomegalia o esplenomegalia.
Anormalidades en la función hepática.
Factor Reumatoide y Anticuerpos Antinucleares negativos.
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Infecciones
Enfermedades malignas
Otras conectivopatías: Lupus Eritematoso Sistémico o vasculitis
Para considerar la presencia de esta enfermedad se necesitan cinco criterios de los cuales dos son mayores y que no presenten criterios de exclusión. Sensibilidad: 96.2%. Especificidad: 92.1%.

El curso clínico de la ESA se ha clasificado en tres fenotipos distintos en función de la evolución de los síntomas a lo largo del tiempo: autolimitado o monofásico (19 – 44%), tiende a durar de dos meses a un año seguido de remisión sostenida, clínicamente se caracteriza por la presencia de fiebre, rash, serositis y organomegalia. intermitente o policíclico sistémico (10 – 41%) presenta brotes sistémicos recurrentes entre remisiones y si estas crisis intermitentes son más seguidas generalmente son más cortas y de menor intensidad, ocasionalmente puede derivar en complicaciones sistémicas como el síndrome de activación macrofágica. evolución crónica / articular. con al menos un episodio de síntomas persistentes en más de 1 año, siendo esta la más frecuente, es más común en sexo femenino, la artritis proximal al inicio de la enfermedad, la trombocitosis y la dependencia de esteroides.^{11,20}

Al ser considerada una enfermedad auto inflamatoria, existen ciertas interleucinas que son responsables de las alteraciones clínicas antes mencionadas, la inter-

leucina (IL)-18, el interferón (IFN)- γ , la IL-10 y la IL-4 están relacionados con la ESA sistémica, mientras que la IL-6, la IL-17 y la IL-23 están asociadas con la ESA artrítica.^{11,18}

Dentro de los exámenes complementarios que suelen utilizarse en esa enfermedad, que incluso nos ayudan como factores predictivos, estos son: Biometría Hemática, Pruebas de Función Hepática, Ferritina, Medición de concentración de interleucinas (6, 10, 18).¹⁵

El pronóstico de la EAS es favorable, con una tasa de mortalidad específica estimada del 1-3%.¹¹ Algunos pacientes, sin embargo, experimentan complicaciones. El diagnóstico precoz y la evaluación del pronóstico.⁸ Dentro de las complicaciones que pueden presentarse mencionamos el síndrome de activación de macrófagos (SAM), la púrpura trombocitopénica trombótica, el síndrome de dificultad respiratoria y la hemorragia alveolar difusa.^{1,3}

Una vez realizado el diagnóstico se decide iniciar tratamiento con fármacos inmunosupresores de acuerdo a la afectación predominante, en este caso el compromiso articular y esplénico, se inicia con prednisona a dosis de 10mg/día, acompañada de metotrexato (10mg a 15mg/semana), acompañada de la suplementación de ácido fólico. Siendo estaterapéutica la recomendada en casos menos severos, con vigilancia de la función hepática considerando que esta puede elevarse en el curso de la entidad nosológica.^{5,9,19}

CONCLUSIÓN

La enfermedad de Still del Adulto es una entidad nosológica auto-inflamatoria que puede confundirse en el marco de su diagnóstico con infecciones o procesos neoplásicos acorde a la edad, antecedentes y clínica del paciente, su correcto diagnóstico diferencial es indispensable para poder instaurar de forma adecuada el tratamiento. Considerar ciertos aspectos clínicos, de laboratorio o de imagen como artritis, esplenomegalia, ferritina elevada sirven como piezas claves dentro del diagnóstico definitivo. Carece de síntomas y alteraciones de laboratorio patognomónicas, por lo que requiere de una alta presunción para llegar al diagnóstico; se considera actualmente causa de síndrome febril de origen desconocido.

REFERENCIAS

1. Crayne C., Albeituni S., Nichols K., Cron R. The Immunology of Macrophage Activation Syndrome. *Front. Immunol.* 2019;10:119. doi: 10.3389/fimmu.2019.00119.
2. Di Benedetto P., Cipriani P., Iacono D., et al. Ferritin and C-reactive protein are predictive biomarkers of mortality and macrophage activation syndrome in adult onset Still's disease. Analysis of the multicentre Gruppo Italiano di Ricerca in Reumatologia Clinica e Sperimentale (GIRRCs) cohort. *PLoS ONE.* 2020;15:e0235326. doi: 10.1371/journal.pone.0235326.
3. Feist E., Mitrovic S., Fautrel B. Mechanisms, Biomarkers and Targets for Adult-Onset Still's Disease. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2018;14:603–618. doi: 10.1038/s41584-018-0081-x.
4. Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Sève P. Adult-onset Still's disease. *Autoimmunity Reviews* 13 (2014) 708–722. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.058>
5. Gerfaud-Valentin M, Maucourt-Boulch D, Hot A, et al. Adult-onset still disease: manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients. *Medicine (Baltimore).* 2014 Mar;93(2):91–99. doi: 10.1097/MD.0000000000000021.
6. Giacomelli R, Ruscitti P, Shoenfeld Y. A comprehensive review on adult onset Still's disease. *J Autoimmun.* 2018 Sep;93:24–36. doi: 10.1016/j.jaut.2018.07.018.
7. Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Martinon F, et al. Pathogenesis of adult-onset Still's disease: new insights from the juvenile counterpart. *Immunol Res* 61, 53–62 (2015). <https://doi.org/10.1007/s12026-014-8561-9>.
8. Javaux C, El-Jammal T, Neau PA, et al. Detection and Prediction of Macrophage Activation Syndrome in Still's Disease. *J Clin Med.* 2021 Dec 31;11(1):206. doi: 10.3390/jcm11010206.
9. Klapproth H, Stroucken B, Helbig D, Tantcheva-Poór I, Fabri M. Adult-onset Still's disease: Switch to atypical skin manifestations under anakinra therapy. *JAAD Case Rep.* 2023 Sep 15;41:60–63. doi: 10.1016/j.jdc.2023.09.001. PMID: 37869367; PMID: PMC10587671.
10. Li, S., Zheng, S., Tang, S. et al. Autoinflammatory Pathogenesis and Targeted Therapy for Adult-Onset Still's Disease. *Clinic Rev Allerg Immunol* 58, 71–81 (2020). <https://doi.org/10.1007/s12016-019-08747-8>
11. Macovei LA, Burlui A, Bratoiu I, et al. Adult-Onset Still's Disease—A Complex Disease, a Challenging Treatment. *Int J Mol Sci.* 2022 Oct 24;23(21):12810. doi: 10.3390/ijms232112810.
12. Maruyama A., Kokuzawa A., Yamauchi Y., et al. Clinical Features of Elderly-Onset Adult-Onset Still's Disease. *Mod. Rheumatol.* 2020;31:862–868. doi: 10.1080/14397595.2020.1829340.
13. Mimura T, Kondo Y, Ohta A, et al. Evidence-based clinical practice guideline for adult Still's disease. *Mod Rheumatol.* 2018 Sep;28(5):736–757. doi: 10.1080/14397595.2018.1465633.
14. Mitrovic S., Fautrel B., Clinical Phenotypes of Adult-Onset Still's Disease: New Insights from Pathophysiology and Literature Findings. *J. Clin. Med.* 2021;10:2633. doi: 10.3390/jcm10122633.
15. Poursac N, Odriozola I, Truchetet ME. Strategy and Challenges of Paraclinical Examinations in Adult-Onset Still's Disease. *J Clin Med.* 2022 Apr 16;11(8):2232. doi: 10.3390/jcm11082232.
16. Shad I, Shafique M, Waris SA, Shabbir F, Begum A. Adult-Onset Still's Disease: A Case Report. *Cureus.* 2022 Jan 8;14(1):e21033. doi: 10.7759/cureus.21033. PMID: 35155001; PMID: PMC8820471.
17. Shimojima Y, Kishida D, Ueno K.I., Ushiyama S., Ichikawa T., Sekijima Y. Characteristics of Circulating Natural Killer Cells and Their Interferon- γ Production in Active Adult-onset Still Disease. *J. Rheumatol.* 2019;46:1268–1276. doi: 10.3899/jrheum.181192.
18. Sun Y., Wang Z., Chi H., et al. Elevated serum levels of interleukin-10 in adult-onset Still's disease are associated with disease activity. *Clin. Rheumatol.* 2019;38:3205–3210. doi: 10.1007/s10067-019-04642-x.
19. Tomaras S., Goetzke C., Kallinich T., Feist E. Adult-Onset Still's Disease: Clinical Aspects and Therapeutic Approach. *J. Clin. Med.* 2021;10:733. doi: 10.3390/jcm10040733.
20. Wang M.Y., Jia J.C., Yang C.D., Hu Q.Y. Pathogenesis, disease course, and prognosis of adult-onset Still's disease: An update and review. *Chin. Med. J.* 2019;132:2856–2864. doi: 10.1097/CM9.0000000000000538.