

REPORTE DE CASO CLÍNICO

Enfermedad de Still del adulto (ESA), un desafío diagnóstico. Reporte de caso

Nora Alarcón Cedeño,¹ Yelena Sánchez Cantos,² Amada Barcia Cansino³

¹Inmunóloga Clínica, Hospital General Portoviejo.

²Reumatóloga, Hospital General Portoviejo.

³Reumatóloga, Hospital General Portoviejo.

Adult-onset Still's disease (AOSD), a diagnostic challenge. Case report.

PALABRAS CLAVE

enfermedad de Still, ferritina, fiebre

KEYWORDS

Still's disease, ferritin, fever

CORRESPONDENCIA

Nora Alarcón Cedeño

Servicio de Alergología e Inmunología, Hospital General Portoviejo, Manabí, Ecuador

nora_alarcon88@hotmail.com

RESUMEN

La enfermedad de Still del adulto (ESA) es una enfermedad inflamatoria, poco frecuente de etiología desconocida, con clínica variada y síntomas como fiebre, exantema asalmonado evanescente, odinofagia, adenopatías, hepatoesplenomegalia, leucocitosis (neutrofilia), hiperferritinemia asociada con ausencia de anticuerpos. Presentamos el caso de paciente femenina con síntomas típicos y atípicos. Los estudios de laboratorio iniciales reportaron aumento de reactantes de fase aguda, considerando como diagnóstico diferencial procesos infecciosos, neoplásicos y autoinmunes. Se indicó tratamiento farmacológico de forma multidisciplinaria con resultados de alta satisfactoria después de 25 días de internación, con limitaciones institucionales para la obtención de estudios complementarios, concluyendo que la enfermedad de Still, sigue siendo un reto para el médico ya que no contamos con un estudio específico y que los criterios de Yamaguchi pueden ser guías para su diagnóstico temprano.

ABSTRACT

Adult Still's disease (ASD) is a rare medical condition with rare Adult-onset Still's disease (AOSD) is a rare inflammatory disease of unknown etiology, with varied clinical presentation and symptoms such as fever, evanescent salmon rash, odynophagia, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, leukocytosis (neutrophilia), hyperferritinemia associated with the absence of antibodies. We present the case of a female patient who presented typical and atypical symptoms. Initial laboratory studies reported increased acute phase reactants, considering infectious, neoplastic and autoimmune processes as differential diagnosis. Multidisciplinary pharmacological

treatment was indicated with satisfactory discharge results after 25 days of hospitalization, with institutional limitations for obtaining laboratories, concluding that Still's disease remains a diagnostic challenge for the physician since we do not have a specific diagnostic test and Yamaguchi' criteria can be a guide for its early diagnosis.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Still del adulto es una enfermedad que puede ser heterogénea y no tener síntomas o características bilógicas específicas. Sin embargo, algunas manifestaciones son claves: fiebre, erupción cutánea (que puede ser un desafío en pieles de color), artralgias o artritis y reactantes de fase aguda elevados, típicamente PCR, niveles elevados de neutrófilos (PMN) y ferritina, pero también el aumento de plaquetas, fibrinógeno y dímero D.¹

Presentamos una paciente femenina con enfermedad de Still del adulto, no complicada, pero con evolución clínica de cuidado, con criterios de Yamaguchi y datos de laboratorio positivos incluyendo hiperferritinemia. El diagnóstico y tratamiento fue un desafío, considerando la limitación de recursos en nuestra unidad de salud para abordar esta enfermedad. Evolucionó con buena respuesta al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos y glucocorticoides, requiriendo posteriormente inmunomoduladores y manejo multidisciplinario. En el Ecuador no hay una estadística clara sobre Still por falta de registro y sub-diagnósticos.

DESCRIPCIÓN DE CASO

Paciente femenina de 45 años de edad, oriunda de Montecristi-Manabí, operadora de empresa atunera, con antecedente de cuadros previos de exantemas, odinofagias, diarreas ambulatorias desde el año 2015 con dolor articular recurrente catalogada como artritis indiferenciada, por lo que le fue medicada con cloroquina y prednisona.

Paciente fue recibida en urgencias por cuadro clínico de 3 días de evolución de fiebre, artralgias, exantema generalizado, odinofagia y anemia severa, por la cual había recibido hierro endovenoso, se decide hospitalizarla. Durante su internación se pudo observar la presencia de exantema asalmonado evanescente pruriginoso en extremidades (figura 1 y 2), dolor en tobillos y manos con edema discreto, fiebre intermitente vespertina

y nocturna con registros de 38 a 40°C, odinofagia moderada que dificultaba el paso de alimentos.

Su estado de salud decae y provoca dificultad para la deambulacion, se inicia estudio integral, al examen físico ausencia de adenopatías; hepato-esplenomegalia confirmada por estudios de imagen, se descartó cuadro infeccioso por medio de exámenes de laboratorio complementarios (tabla 1 y 2), evidenciando respuesta inflamatoria sistémica por leucocitosis, proteína C reactiva (PCR) elevada, hiperferritinemia (hasta 11000 ng/ml), función hepática normal, con biopsia de piel sin conclusiones relevantes para el caso, estudios onco-hematológicos negativos. Frente al contexto clínico descrito se



Figura 1. Exantema asalmonado brazo izquierdo.



Figura 2. Exantema asalmonado brazo derecho.

Tabla 1. Complementarios

Complementarios	
Complemento C3 y C4	Normales
Factor Reumatoideo	13UI/ml (0.00-14)
Anticuerpos Antinucleares	Negativo
Otros autoanticuerpos	Negativos
IgG/IgM Dengue	Negativo
IgG/IgM Leptospira	Negativo
IgG/IgM Paludismo	Negativo
Hemo-Urocultivos	Negativo
COVID	Negativo
Biopsia de piel	Infiltrado superficial que incluye neutrófilos

Tabla 2. Complementarios

Complementarios	
Leucocitos	26.190
Neutrófilos	94.1%(24.630)
Hemoglobina	7.2 G/DL
Hematocrito	20.7%
Plaquetas	198.000
Ferritina	2500 ng/ml (ingreso)
cronológica	11.000 ng/ml (hospitalización)
	2650 ng/ml (alta médica)
	31.2 ng/ml (control de consulta externa)
PCR	99.54 mg/dl
	0.15 mg/dl

Estudios de Imagen
Tomografías axiales computarizadas contrastadas: Atelectasias sub-segmentarias, nódulo sólido en el lóbulo izquierdo de tiroides. No lesiones tumorales en tac abdominal.
Ecografías: normales.
Punción de médula ósea: normal/reactiva. No se identifican poblaciones celulares que expresen fenotipo sospechoso de neoplasia hematológica.

decide manejo de esteroides endovenoso con poca respuesta persistiendo dolor articular, fiebre y odinofagia. Se decidió iniciar tratamiento con inmunoglobulina humana más Tocilizumab por vía endovenosa con adecuada respuesta, con reducción de marcadores clínicos y de laboratorio de actividad inflamatoria. La paciente recibió tocilizumab mensual, después de la tercera infusión la paciente estaba afebril, sin exantema, con artralgias de leve intensidad. PCR, velocidad de eritrosedimentación globular (VSG) y ferritinas normales.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Still es un trastorno autoinflamatorio sistémico y autoinmune. Tiene incidencia en un rango entre 0,16 y 0,4/100.000 personas y una tasa de prevalencia estimada entre 1 y 34 casos/1 millón de

personas,¹ en nuestro país no tenemos datos. Aunque en algunas series las mujeres parecen estar más afectadas que los hombres, se considera que la enfermedad de Still se distribuye de forma igualitaria entre géneros. Suele afectar a personas jóvenes con un pico bimodal a las edades de 15-25 y 36-46 años.^{1,6} En el caso que reportamos es una paciente femenina que debuta en el segundo pico bimodal.

Su etiología es desconocida, pero que puede desencadenar un proceso patológico en pacientes genéticamente susceptibles que finalmente conduce a la activación de una respuesta inflamatoria. IL-18 e IL-1 β son factores claves en la patogénesis causando la secreción de citocinas IL-6 y Th1, así como la desregulación de las células NK que conduce a la activación de los macrófagos.¹⁻³

Los criterios de clasificación pueden ayudar a los médicos a identificar la enfermedad. Se han propuesto varios criterios y los criterios de Yamaguchi han sido probado y validado en ESA con alta sensibilidad (93.5%).^{4,11} Sin embargo, en 2002 Fautrel y colaboradores propusieron unos nuevos criterios que contenían un nuevo marcador: la fracción glicosilada de la ferritina sérica (80% sensibilidad).^{4,5} La paciente que presentamos cumplió los criterios de diagnóstico de Yamaguchi (fiebre de 39 C, artralgias de más de 2 semanas, exantema macular evanescente, leucocitosis mayor de 10000/ul, dolor de garganta y esplenomegalia) y también cumplió criterios de diagnóstico de Fautrel.

La Enfermedad de Still generalmente presenta la siguiente tríada de síntomas: fiebre de aparición brusca (>39 °C), erupción maculopapular de color salmón y artritis o artralgias.² La fiebre ≥ 39 °C (102,2 °F) se presenta durante al menos 7 días. La erupción (rosa salmón) es transitoria y a menudo coincide con picos de fiebre involucrando preferentemente el tronco. La afectación musculoesquelética suele estar presente con artralgia/mialgia. La artritis no es necesaria para el diagnóstico y suele ser tardía su aparición. Los niveles altos de inflamación generalmente se identifican por leucocitosis neutrofilica, aumento de la VSG, PCR sérica y ferritina.¹¹

También se ha reportado faringitis en el 91,9% de los pacientes. Suele coincidir con el pico de fiebre y disminuye a medida que la temperatura corporal vuelve a la normalidad. Adenopatías y hepato esplenomegalia también son muy comunes. La linfadenopatía se desarrolla del 42,8 al 56,3% de los casos. La hepatomegalia

del 6.6 al 71% de los pacientes y suele acompañarse de esplenomegalia hasta en el 44% de los casos.²

El diagnóstico erróneo de alergia a medicamentos es frecuente y generalmente atribuido a AINES. También se han reportado urticaria y prurito. La presencia de lesiones purpúricas debe conducir a una evaluación de coagulación urgente porque son sugestivas de síndrome hemofagocítico o linfocitosis hemofagocítica reactiva (LHR), coagulación intravascular diseminada (CID) o microangiopatía trombótica (MAT), una leucocitosis ($>10.000/\text{mm}^3$) y el porcentaje de neutrófilos ($>80\%$) suelen presentar estos pacientes. Un aumento de leucocitos $>50.000/\text{mm}^3$ suele asociarse con leucemia. La odinofagia y la faringitis son síntomas clásicos y son concomitantes con fiebre. Todos los resultados de las pruebas microbiológicas son negativos. Es posible la presencia de linfadenopatía difusa y simétrica, que puede asociarse con esplenomegalia o incluso hepatomegalia. Además, puede presentar dolor abdominal relacionado con linfadenitis profunda, peritonitis aséptica, pancreatitis aguda, derrame pleural o pericarditis, o infiltrados pulmonares intersticiales.^{2,3,5}

Los reactantes de fase aguda (VSG, PCR, fibrinógeno e inmunoglobulinas séricas) están aumentados durante los brotes. Las enzimas hepáticas elevadas son comunes, pero la hepatitis fulminante es rara y está relacionada con inflamación sistémica o el uso de fármacos (antibióticos o AINES). Los resultados de los estudios inmunológicos para excluir otras enfermedades del tejido conectivo o enfermedades inflamatorias articulares deben ser negativos.^{2,3}

Se ha reportado niveles de ferritina elevados en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Still. 34,0 – 97,6% de pacientes presentan niveles de ferritina sérica de 1000 ng/mL y 19,5 al 60,0% niveles de 3000 ng/mL. No está claro si la ferritina sólo refleja una reacción de fase aguda o si tiene un papel en la patogenia de la enfermedad. Un nivel elevado de ferritina es inespecífico, pero puede ser un hallazgo común y ser útil para el diagnóstico de Still,² particularmente en presencia de otros signos típicos y síntomas como ocurrió en nuestra paciente.

La paciente que reportamos presentó hiperferritinemia de 11000 ng/mL asociado a fiebre, poliartralgias, rash, odinofagia, leucocitosis con neutrofilia esplenomegalia y derrame pleural, como se ha descrito en la literatura. Aunque el síndrome hemofagocítico puede presentar cifras elevadas de ferritina ella nunca presentó pancitopenia.

Los niveles de IL-18 sérica y de proteínas S100 son los biomarcadores más estudiados tanto en niños como en adultos. IL-18, citocina proinflamatoria, se produce como respuesta a la activación del inflammasoma e impulsa la sobreproducción de IFN γ .

Alarminas como las proteínas S100, específicamente S100 A8/A9 (también llamada calprotectina sérica) y S100 A12, producidas por células de inmunidad innata (monocitos y neutrófilos), actúan como patrones moleculares aumentando la inflamación. Los niveles séricos de las proteínas IL-18 y S100 se utilizan actualmente para diagnóstico en centros de tercer nivel seleccionados. Para recomendar su uso generalizado, es necesario validar los ensayos y los valores de corte.¹¹

El diagnóstico de la enfermedad de Still se basa en una combinación de criterios clínicos y hallazgos biológicos. Enfermedades infecciosas, malignas y enfermedades inmunomediadas (IMIDs) pueden imitar la enfermedad de Still.¹¹ Nuestra paciente debutó con fiebre por lo que se realizó screening de fiebre de origen desconocido.

Se han reportado 3 patrones clínicos diferentes: monocíclico, policíclico y crónico.

El curso monocíclico se define como un episodio único durante más de 2 meses, pero menos de 1 año seguido de una remisión sostenida durante todo el período de seguimiento y representa el 19 a 44% de los pacientes. El curso policíclico se caracteriza por brotes sistémicos recurrentes con remisiones entre brotes; el primer brote es durante la Artritis idiopática juvenil diagnosticada en la infancia, seguida de una remisión sostenida varios años y luego una recaída en la edad adulta, es del 10 al 41 % de los casos. Un curso crónico y progresivo se define como una enfermedad persistentemente activa con poliartritis asociada e implica una inflamación continua que es responsable de la afectación articular crónica y frecuentemente erosiva con brotes sistémicos regulares. Este patrón es el más frecuente y es 35–67 % de los pacientes afectados.²

Aún no hemos categorizado a nuestra paciente por el debut reciente de su enfermedad.

Se han descrito varias complicaciones graves lo que explica el pronóstico potencialmente desfavorable de la enfermedad. El síndrome de activación macrofágica es la más común y puede ocurrir en el momento del diag-

nóstico, inmediatamente después de la introducción del tratamiento o durante el curso de la enfermedad. Esta complicación grave debe sospecharse en un paciente con fiebre persistente, leucopenia y neutrofilia. Otras complicaciones descritas son la microangiopatía trombótica, hipertensión arterial pulmonar y amiloidosis.^{3,8,9}

Con respecto al tratamiento las dosis altas de corticosteroides suelen ser la terapia de primera línea cuando predominan los síntomas sistémicos. Un gran porcentaje de pacientes experimenta varios brotes con una evolución hacia el curso crónico de la enfermedad y el 16% de los pacientes mueren durante el seguimiento debido a complicaciones. El 30-40% de pacientes requiere una terapia dirigida.

Anakinra, canakinumab y Tocilizumab logran con éxito la remisión clínica y bioquímica en muchos pacientes con ESA y tienen un impacto significativo en la reducción de esteroides.^{5,6}

Tocilizumab mostró tasas generalmente altas de remisión parcial y completa del 85% y 77%, respectivamente; disminución de nuevos brotes, buena tolerancia y disminución de la necesidad de corticosteroides.^{4,5,7} Se debe iniciar un inhibidor de IL-1 o IL-6 lo antes posible al establecer el diagnóstico. Los ensayos controlados invariablemente han incluido pacientes con enfermedades de larga duración, pero en datos de la vida real han demostrado que el inicio temprano de IL-1 y IL-6 se asocia con resultados favorables a corto plazo.¹¹

Nuestra paciente posterior a la corticoterapia permanecía febril, con poliartralgias intensas, derrame pleural, reactantes de fase aguda elevados, ferritina alta y ante la demora de resultados de estudios complementarios para excluir causas infecciosas y neoplásicas asociado a mayor sintomatología sistémica se decidió usar gammaglobulina a dosis inmunomoduladora mejorando el patrón de fiebre a solo diurnas, pero persistencia de los otros signos y síntomas por lo que se decide iniciar terapia con tocilizumab endovenoso observando una respuesta favorable con ausencia de fiebre y otros síntomas sistémicos.

Estudios recientes, han reportado que el inicio en la edad adulta forman un grupo único de enfermedad de Still, por este motivo es necesario que los médicos estén atentos para realizar un diagnóstico temprano e iniciar un tratamiento dirigido.¹⁰

CONCLUSIONES

—
Los pacientes con ESA suelen presentar síntomas ambiguos, diagnósticos erróneos y tardíos, complicaciones y una serie de terapias ineficaces, por lo que se convierte en un desafío diagnóstico y terapéutico. La sospecha ante los síntomas, el descarte de cuadros infecciosos, neoplásicos e inmunológicos junto a exámenes de laboratorio, si bien no específicos, altamente sugerentes, como el aumento significativo de la ferritina sérica, permiten hacer el diagnóstico; la demora en hacerlo ocasiona una hospitalización prolongada, aumenta los costos de salud y pone en riesgo la vida del paciente.

REFERENCIAS

-
1. Roberto Giacomelli, Piero Ruscitti, Yehuda Shoenfeld. A comprehensive review on adult-onset Still's disease. *Journal of Autoimmunity* Volumen 93, September 2018, Pages 24-36
 2. Petros Efthimiou, Apostolos Kontzias, Peter Hur, Kavita Rodha, G S Ramakrishna, Priscila Nakasato. Adult-onset Still's disease in focus: Clinical manifestations, diagnosis, treatment, and unmet needs in the era of targeted therapies. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 51 (2021) Pag.858-874
 3. Toshihiko Shiga, Yuji Nozaki, Daisuke Tomita, Kazuya Kishimoto, Yasuaki Hirooka, Koji Kinoshita, Masanori Funachi, Itaru Matsumura. Usefulness of Interleukin-18 as a Diagnostic Biomarker to Differentiate Adult-Onset Still's Disease With/Without Macrophage Activation Syndrome from Other Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adults. *Frontiers in Immunology* October 2021; Vol:12 Pag. 1-11.
 4. Sara Bindoli, Chiara Baggio, Andrea Doria, Paolo Sfriso. Adult-Onset Still's Disease (AOSD): Advances in Understanding Pathophysiology, Genetics and Emerging Treatment Options. *Drugs* (2024) 84:257-274.
 5. Luana Andreea Macovei, Alexandra Burlui, Ioana Bratolu, Ciprian Rezus, Anca Cardoneanu, Patricia Richter, Andreea Szalontay, Elena Rezus. Adult-Onset Still's Disease—A Complex Disease, a Challenging Treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, Pag. 1-26.
 6. Serena Colafrancesco, Maria Manara, Alessandra Bortoluzzi, Teodora Serban, Gerolamo Bianchi, Luca Cantarini, Francesco Ciccia, Lorenzo Dagna,

- Marcello Govoni, Carlomaurizio Montecucco, Roberta Priori, Angelo Ravelli, Paolo Sfriso, Luigi Sinigaglia, AOSD Consensus Group. Management of adult-onset Still's disease with interleukin-1 inhibitors: evidence- and consensus-based statements by a panel of Italian experts. *Arthritis Res Ther* 2019 Dec 11;21(1):275.
7. Satoshi Suzuki, Yuko Kataoka, Tomoya Otani, Yukino Taniguchi, Keigo Ikeda, Naoto Tamura, Shinji Morimoto. Optimal time of starting tocilizumab in acute phase of adult-onset Still's disease and comparison of its efficacy with that of methotrexate: a case series and a review of the literature. *Clinical rheumatology* 2024 mar, 43(3) 1245.
 8. Shijia Rao, Lemuel Shui -Lun Tsang, Ming Zhao, Wei Shi, Qianjin Lu. Adult-onset Still's disease: A disease at the crossroad of innate immunity and autoimmunity *front med (Lausana)* 2022 9: 881431.
 9. Zhong-Bin Han, Ju Wu, Jing Liu, He-Ming LI, Kai Guo, Tong Sun. CASE REPORT Adult-onset Still's disease evolving with multiple organ failure and death: A case report and review of the literature. *World Journal of Clinical Cases* 2021 Vol 9(4): 886-897.
 10. Yoshifumi Tada, Akihito Maruyama, Yuri Shirahama. Still's Disease Onset in Older Adults: Clinical Features, Diagnosis, and Management. *Drugs Aging* (2024). <https://doi.org/10.1007/s40266-024-01137-6>
 11. Bruno Fautrel, Stéphane Mitrovic, Arianna De Matteis, Sara Bindoli, Jordi Antón, Alexandre Belot, Claudia Bracaglia, Tamàs Constantin, Lorenzo Dagna, Alessandro Di Bartolo, Eugen Feist, Dirk Foell, Marco Gattorno, Sophie Georjina-Lavialle, Roberto Giacomelli, Alexei A Grom, Yvan Jamilloux, Katerina Laskari, Calin Lazar, Francesca Minoia, Peter A Nigrovic, Filipa Oliveira Ramos, Seza Ozen, Pierre Quartier, Piero Ruscitti, Erdal Sag, Sinisa Savic, Marie-Elise Truchetet, Sebastiaan J Vastert, Tanita-Christina Wilhelmer, Carine Wouters, Loreto Carmona, Fabrizio De Benedetti. EULAR/PReS recommendations for the diagnosis and management of Still's disease, comprising systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease *Ann Rheum Dis* 2024;83: 1614-1627. doi:10.1136/ard-2024-225851