

## Enfermedad de Still del adulto: presentación de un caso y revisión de la literatura

*Edison Muñoz Ortiz<sup>1</sup>, Luis Guillermo Toro Rendón<sup>2</sup>*

**Resumen:** la enfermedad de Still del adulto es una enfermedad inflamatoria con compromiso sistémico de origen desconocido, de poca frecuencia en la población general y evolución variable, desde un curso relativamente benigno, hasta enfermedad severa con complicaciones que pueden ser mortales. Se presenta un caso de un paciente de 49 años quien ingresó por un cuadro febril prolongado de un mes de evolución, y dentro de los estudios para fiebre de origen desconocido se descartaron diferentes etiologías, cumpliendo criterios para el diagnóstico de enfermedad de Still del adulto. Posteriormente se hace una revisión de la literatura, evaluando la epidemiología, etiología, clínica, hallazgos de laboratorio, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la enfermedad de Still del adulto.

**Palabras clave:** enfermedad de Still del adulto, fiebre de origen desconocido, enfermedad inflamatoria.

**Abstract:** Adult Still's disease is an inflammatory disease with systemic involvement of unknown origin, not frequent in the general population and with variable evolution, from a relatively benign course to a severe disease with potentially fatal complications. We present a case of 49-year-old patient who consulted due to a 1-month history of prolonged febrile illness, and among the diagnostic work-up for fever of unknown origin, different etiologies were ruled out while fulfilling the criteria for diagnosis of adult Still's disease. Furthermore, we review the literature on the epidemiology, etiology, clinical manifestations, laboratory findings, diagnosis, treatment and prognosis of adult Still's disease.

**Keywords:** Adult Still's disease, fever of unknown origin, inflammatory disease.

La enfermedad de Still del adulto es una enfermedad inflamatoria caracterizada por fiebre, artritis y una erupción evanescente, la cual fue descrita por primera vez en los niños por George Still en 1896 [1], y posteriormente al describir casos similares en adultos, se adoptó el término de enfermedad de Still del adulto en 1971 [2]. Es una enfermedad con poca prevalencia en la población general y aunque su cuadro clínico y hallazgos de laboratorio están bien descritos, aún presenta dificultades diagnósticas, pues no hay una prueba clara que establezca el diagnóstico, sino que se requiere de la unión de múltiples hallazgos clínicos y de laboratorio, además de la exclusión de otras enfermedades para establecer la presencia de la enfermedad de Still del adulto.

<sup>1</sup> Residente de tercer año Medicina Interna, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Médico especialista en Medicina Interna. Docente departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. Correspondencia: E-mail: luguto@une.net.co.

Conflicto de intereses: los autores declararon no tener conflicto de intereses.

Medicina & Laboratorio 2012; 18: 25-35.

Módulo 21 (Casos clínicos), número 7. Editora Médica Colombiana S.A., 2012®.

Recibido el 31 de julio de 2011; aceptado el 12 de agosto de 2011.

Pero no solo su diagnóstico es complejo, sino además su tratamiento, pues las diferentes opciones terapéuticas para esta enfermedad no están bien evaluadas a la luz de la medicina basada en la evidencia, dada la poca cantidad de pacientes para la realización de los estudios de tratamiento. Se presenta un caso, de un paciente que ingresó a nuestra institución en Medellín, remitido de un hospital de menor complejidad, por un cuadro febril de un mes de evolución, asociado con síntomas generales y odinofagia, enfocado como un cuadro de fiebre de origen desconocido con múltiples estudios que descartaban procesos infecciosos, malignos o reumatológicos, y quien cumplía criterios de Yamaguchi para enfermedad de Still del adulto, por lo que se inició tratamiento con esteroides con mejoría dramática.

## Reporte de caso

Hombre mestizo de 49 años, contador, separado, con 2 hijos, sin antecedentes de importancia, no exposición a animales, no había salido de la ciudad, ni había consumido medicamentos u otro tipo de sustancias; quien consulta inicialmente en un hospital de segundo nivel de complejidad, por cuadro de una semana de evolución de fiebre cuantificada (39°C), asociado a malestar general y odinofagia. En esa primera consulta al parecer consideraron que presentaba cuadro de amigdalofaringitis y ordenan antibioticoterapia que el paciente no recuerda, sin presentar mejoría. Posteriormente presenta aparición de brote macular eritematoso generalizado, mayor en miembros superiores, por lo cual decide consultar nuevamente. Es evaluado y se encontró estable hemodinámicamente, sin hallazgos de importancia al examen físico a excepción de la fiebre (40°C). Se decide hospitalizarlo e iniciar estudios para establecer la causa del cuadro febril, con los resultados que se presentan en la **tabla 1**.

Se le realizó además endoscopia digestiva superior que mostró una gastropatía eritematosa antral con biopsias sin patología maligna, una tomografía axial computarizada de abdomen contrastado que solo mostró una hernia umbilical, sin evidencia de adenopatías o megalias, y una tomografía axial computarizada de cuello y tórax que evidenció pequeñas adenopatías en cuello, siendo la mayor de 13 mm, sin masas ni abscesos.

Se le repitieron además en varias ocasiones los hemocultivos y urocultivos, los cuales fueron siempre negativos.

El paciente estuvo hospitalizado 20 días en la institución de segundo nivel mientras le realizaban los estudios mencionados, y durante ese tiempo, recibió tratamiento antibiótico con vancomici-

**Tabla 1. Resultados de laboratorio iniciales**

Prueba	Resultado
Antiestreptolisina (AELO)	Negativo
IgM citomegalovirus (CMV)	Negativo
IgG citomegalovirus (CMV)	Positivo
IgM Epstein-Barr	Negativo
IgM <i>Toxoplasma gondii</i>	Negativo
IgG <i>Toxoplasma gondii</i>	Positivo
Anticuerpos heterófilos	Negativo
Antígenos febriles	Negativo
Virus hepatotropos A, B y C	Negativo
Hemocultivos (n=2)	Negativo
Urocultivo	Negativo
Coprocultivo	Negativo
IgM Leptospira	Negativo
Gota gruesa	Negativo
Baciloscopias (n=3)	Negativo
Fibrobroncoscopia	Normal
Cultivo de lavado bronquioalveolar	Negativo
Factor reumatoide	Negativo
Anticuerpos antinucleares (ANA)	Negativo
Anticuerpos contra antígenos extractables (ENAS)	Negativo
Aspirado de medula ósea	Normal
Cultivo de medula ósea	Negativo

na y ceftriaxona por 4 y 7 días, respectivamente, los cuales se suspendieron ante la no mejoría y dada la estabilidad del paciente.

Dado el hecho de que el paciente continuaba febril todos los días con picos de 39°C y hasta 41°C, deciden remitir al paciente a nuestra institución de tercer nivel de atención.

El paciente ingresa en aceptable estado general, con presión arterial: 110/80 mmHg; frecuencia cardíaca: 84 latidos por minuto; frecuencia respiratoria: 16 respiraciones por minuto; saturación de oxígeno: 95% al aire ambiente. Se palpaban en cuello algunas adenopatías en cadenas cervicales menores de 1 cm, por lo que no eran candidatas a biopsia. A la auscultación cardíaca se detecta un soplo mesosistólico en foco mitral II/VI, y en piel un brote macular eritematoso morbiliforme en el tronco y en extremidades una descamación fina superficial, pero dichas lesiones venían en resolución y eran diferentes a las iniciales según narra el paciente.

El paciente es evaluado por dermatología por las alteraciones en piel y se le solicita biopsia de las lesiones, pero el paciente no acepta el procedimiento. Se solicitan además algunos exámenes de laboratorio (ver **tabla 2**).

**Tabla 2. Resultados de los exámenes paraclínicos**

Estudio	Resultado
Leucocitos	14.400/ $\mu$ L
Neutrófilos	81,2%
Hemoglobina	10,9 g/dL
Hematocrito	31,4%
Plaquetas	380.000/ $\mu$ L
Ionograma	Normal
Pruebas de función renal	Normales
Proteína C reactiva	15 mg/dL
Eritrosedimentación	117 mm/h
Albúmina	2,8 g/dL
Bilirrubina total	0,7 mg/dL
Bilirrubina directa	0,5 mg/dL
Fosfatasa alcalina	147 U/L
Alanino aminotransferasa	68 U/L
Aspartato aminotransferasa	98 U/L
CPK total	30 U/L
Ferritina (n=2)	160.000 ng/mL
Uroanálisis	Normal
Electroforesis de proteínas	Normal
Banda M, <i>Histoplasma capsulatum</i>	Negativo
VDRL	Negativo
Ecocardiografía transesofágica	Insuficiencia mitral leve, sin vegetaciones ni otras alteraciones

Al descartar procesos infecciosos, reumatológicos o malignos, y al cumplir con los criterios de Yamaguchi, se hace el diagnóstico de enfermedad de Still del adulto, se desparasita y se inicia prednisolona en dosis de 1 mg/kg/día, con lo cual resuelve la fiebre, la odinofagia y el malestar general. Se continúa vigilancia por 4 días sin evidenciar ningún deterioro, y al contrario con mejoría completa, por lo cual el paciente es dado de alta.

## Revisión de la literatura

### Epidemiología y etiología

La enfermedad de Still del adulto es una enfermedad inflamatoria caracterizada por fiebre, artritis y una erupción evanescente, la cual fue descrita por primera vez en los niños por George Still en 1896 [1]. Posteriormente en 1971, se utilizó el término “enfermedad de Still del adulto” para describir una serie de pacientes adultos que no cumplían los criterios para la

artritis reumatoide clásica, pero tenían características similares a los niños con artritis reumatoide juvenil de inicio sistémico [2].

Los datos epidemiológicos son pocos dada la poca ocurrencia de la enfermedad, por lo cual no hay consenso sobre la incidencia y prevalencia en diferentes poblaciones [3]; pero un estudio retrospectivo en el oeste de Francia estima que la incidencia anual de la enfermedad de Still del adulto es de 0,16 casos por 100.000 personas, con una distribución equitativa en ambos géneros [4], aunque en otras series se ha visto mayor prevalencia en mujeres [3, 5]. Existe una distribución etaria bimodal, con un pico inicial entre los 15 y 25 años, y un segundo pico entre las edades de 36 y 46 años [5]; sin embargo, se han reportado casos en mayores de 70 años [6, 7]. En cuanto a la etiología de la enfermedad de Still del adulto, hasta el momento es desconocida, pero diferentes factores infecciosos han sido sugeridos, incluyendo numerosos patógenos virales (rubéola, virus Epstein-Barr, herpesvirus 6, virus de hepatitis B y C, parvovirus B-19, citomegalovirus y VIH) [3, 8-10], bacterianos como *Yersinia enterocolitica* y *Mycoplasma pneumoniae* [10-11], pero no se han podido confirmar estas teorías.

También se han sugerido factores genéticos como el HLA-B17, B18, B35, DR2 que en un estudio se encontraron asociados con enfermedad de Still del adulto [12]; pero estos datos no se han confirmado, además los casos familiares son poco frecuentes, y ha habido pocos informes de casos en gemelos [13, 14].

Se han propuesto además como factores etiológicos, los polimorfismos en los genes de interleuquina (IL)-1 e IL-18, o niveles elevados de citoquinas como IL-1, IL-6, factor de necrosis tumoral (TNF) alfa e IL-18. Moléculas de adhesión como las ICAM-1, se han encontrado también aumentadas en la enfermedad de Still del adulto [3].

## Clínica

Fiebre, brote, dolor de garganta y artralgiás son las características clínicas típicas de la enfermedad de Still del adulto. Más del 99% de los pacientes manifiestan una fiebre  $\geq 39^{\circ}\text{C}$ , la cual es cotidiana o con dos picos al día y con las temperaturas más altas en la tarde o al anochecer. En el diagnóstico diferencial de un paciente con fiebre de origen desconocido, la enfermedad de Still del adulto se debe considerar, más si se acompaña de erupciones cutáneas maculopapulares, artralgia y dolor de garganta [1, 5, 12]. El patrón de grado bajo y atípico de la fiebre a veces se ve en pacientes mayores. Los picos febriles se acompañan a menudo de la exacerbación de los síntomas como erupción cutánea, fatiga y artralgiás [5].

La erupción cutánea clásica es evanescente, color salmón, siendo una erupción maculopapular, que aparece con frecuencia durante los ataques febriles y se encuentra predominantemente en las extremidades y el tronco proximal con afectación rara de la cara y las extremidades distales. La erupción puede ser ligeramente pruriginosa o con sensación de quemadura. En general, la erupción perdura durante horas y cambia todos los días, aunque en algunos pacientes, la duración de la erupción se correlaciona bien con el grado de actividad sistémica y puede durar varios días sin ningún cambio, e incluso puede presentarse con el fenómeno de Kobner. Urticaria, placa dérmica, vesículas y pústulas también se han descrito, así como varias erupciones atípicas. La biopsia de piel muestra inflamación crónica inespecífica e inflamación perivascular leve. La inmunofluorescencia de la biopsia de piel puede mostrar algunos depósitos de C3 en la pared de los vasos sanguíneos. El dermatografismo es un fenómeno frecuente en pacientes con enfermedad de Still del adulto [5].

La aparición de la enfermedad suele ser anunciada por dolor de garganta y síntomas constitucionales. El dolor de garganta es conocido como un signo cardinal de la enfermedad de Still del adulto y puede estar asociado con disfagia. A pesar de la presencia de dolor de garganta marcado en la mayoría de los casos, la exploración física no muestra ningún resultado significativo, los cultivos de garganta son negativos, y las pruebas virales serológicas no son diagnósticas en todos los pacientes [5, 15]. La terapia con antibióticos no es efectiva [5].

Artralgia y artritis se presentan en aproximadamente el 64% a 100% de los pacientes, y como el brote, los síntomas en las articulaciones se producen durante los picos febriles. La presencia de artritis antes de las manifestaciones constitucionales y extra-articular es poco común. Las articulaciones más comúnmente involucradas son las rodillas, las muñecas, los tobillos y los codos, mientras que el compromiso sacroilíaco es infrecuente, pero ha sido reportado. El estrechamiento de los espacios de las articulaciones carpometacarpiana e intercarpianas se dice que es específico para enfermedad de Still del adulto; la artritis destructiva se encuentra en el 25% de los pacientes y las articulaciones del carpo son las más afectadas, la artritis destructiva de la cadera se produce en el 5% a 33% de los pacientes [5]. El líquido articular suele revelar leucocitosis, con una media de 13.000 células/ $\mu$ L (rango 100 a 48.000 células/ $\mu$ L) con predominio de neutrófilos [12, 16]. Mialgias generalizadas se observan en muchos pacientes y pueden ser graves y coincide con los picos de fiebre [5].

La linfadenopatía se desarrolla en aproximadamente el 44% a 90% de los pacientes con enfermedad de Still del adulto y puede aumentar la sospecha de linfoma inicialmente. La linfadenopatía representa un amplio espectro de características histopatológicas: hiperplasia reactiva normal o no diagnóstico, la hiperplasia atípica paracortical, la reacción histiocítica, la reacción inmunoblástica e hiperplasia folicular. En ocasiones, la histología de ganglios linfáticos en enfermedad de Still del adulto puede simular un linfoma maligno [5].

La hepatoesplenomegalia es común en la enfermedad temprana y refleja la infiltración de tejidos por células inflamatorias. El síndrome de activación macrofágica es una afección potencialmente mortal, que se caracteriza por la activación incontrolada y la proliferación de los linfocitos T y los macrófagos en la médula ósea, el sistema retículo endotelial y del sistema nervioso central. El síndrome de activación macrofágica es una complicación temida de las enfermedades reumáticas y también se ha reportado en la enfermedad de Still del adulto y debe ser considerada en pacientes que se presentan con una enfermedad febril aguda, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, pancitopenia, aumento de enzimas hepáticas, coagulopatía, afección del sistema nervioso central, pulmonar o renal [5]. La hemofagocitosis que se ve en el aspirado y biopsia de médula ósea establece el diagnóstico.

El síndrome hemofagocítico reactivo es un término que describe una condición similar a la del síndrome de activación macrofágica en la clínica y también desde el punto de vista de laboratorio en pacientes con enfermedad de Still del adulto. Se caracteriza por fiebre, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, pancitopenia y aumento de las enzimas hepáticas, ferritina y triglicéridos, que también se han descrito en el síndrome de activación macrofágica. A pesar de haber anomalías inmunológicas similares en el síndrome de activación macrofágica y el síndrome hemofagocítico reactivo, existen importantes mecanismos heterogéneos que conducen a la citotoxicidad anormal en estas entidades, aunque en estudios recientes se observa que el síndrome de activación macrofágica es el tipo más común de síndrome hemofagocítico. El síndrome hemofagocítico reactivo no es tan raro en enfermedad de Still del adulto, a pesar de que podría ser subdiagnosticado en la práctica clínica [5, 17].

La coagulación intravascular diseminada es una condición crítica secundaria a la activación patológica del sistema de la coagulación que se produce en el marco de una serie de condiciones, y la cual se ha reportado por algunos autores en enfermedad de Still del adulto [5, 17, 18].

La enfermedad cardiopulmonar con pericarditis, derrame pleural o infiltrados pulmonares transitorios se ha observado en 30% a 40% de los pacientes con enfermedad de Still del adulto. Los pacientes afectados pueden quejarse de tos escasa, dolor pleurítico o disnea leve. Sin embargo, se ha descrito enfermedad pulmonar intersticial severa [19] e incluso algunos pacientes pueden presentar síndrome de dificultad respiratoria agudo [18, 20, 21]. La miocarditis es una complicación rara que puede causar arritmias e insuficiencia cardíaca [22].

### Curso clínico

El curso clínico de la enfermedad de Still del adulto puede ser dividido en tres principales patrones, donde aproximadamente un tercio de los pacientes presentan cada patrón [12]: 1) patrón monofásico, donde los pacientes tienen un curso de la enfermedad que normalmente dura menos de un año, con una resolución completa de los síntomas; 2) patrón intermitente, en el cual los pacientes con enfermedad de Still del adulto tienen uno o más brotes de enfermedad, con una remisión completa entre los episodios. Aunque las erupciones posteriores no se pueden predecir, tienden a ser menos graves y de menor duración que el episodio inicial de la enfermedad; y, 3) patrón crónico, en el que los pacientes están persistentemente activos, generalmente asociada con una artritis destructiva. Algunos pacientes requieren la artroplastia total.

### Predictores de enfermedad crónica

Varios factores predictivos de enfermedad crónica y un resultado desfavorable en la enfermedad de Still del adulto han sido descritos [8, 12], donde los principales son: 1) el desarrollo de una poliartritis temprana en el curso de la enfermedad de Still del adulto; 2) el compromiso de los hombros o caderas; y, 3) la necesidad de más de dos años de tratamiento con glucocorticoides sistémicos.

### Hallazgos de laboratorio

Ninguno de los hallazgos de laboratorio es específico para el diagnóstico de enfermedad de Still del adulto, pero la constelación de las características clínicas mencionadas anteriormente, más la presencia de características de laboratorio, deben alertar al clínico sobre la posibilidad de enfermedad de Still del adulto. Así, el aumento en los reactantes de fase aguda (por ejemplo, velocidad de sedimentación y proteína C reactiva) se observan en casi todos los pacientes [12]. Estos son generalmente acompañados de una leucocitosis, con un recuento de glóbulos blancos que excede las 15.000 células/ $\mu\text{L}$ , con predominio de los neutrófilos. La presencia de formas inmaduras, incluyendo bandas, puede sugerir un proceso séptico [5, 12].

En la mayoría de los pacientes se observa anemia normocítica normocrómica con una hemoglobina menor o igual a 10 g/dL e incluso se puede encontrar pancitopenia, especialmente asociada a síndrome hemofagocítico reactivo. La trombocitosis reactiva es también común [5].

El aumento de las transaminasas y la lactato deshidrogenasa se observa en el 75% de los pacientes con enfermedad de Still del adulto [5, 12]. Los resultados de la biopsia hepática

son inespecíficos, pero varían en gravedad de mínimamente anormal a la necrosis hepática fulminante [12, 23].

La enfermedad de Still del adulto se ha asociado con aumento marcado de las concentraciones de ferritina sérica en hasta un 70% de los pacientes [10], con niveles muy altos (>2.000 ng/mL) en el 38% de los pacientes [5], y algunos con valores superiores a 10.000 ng/mL [24, 25]. Esta respuesta es tan frecuente en la enfermedad de Still del adulto, que valores de ferritina sérica por encima de 3.000 ng/mL en un paciente con síntomas compatibles deberían llevar a la sospecha de la enfermedad de Still del adulto en ausencia de una infección bacteriana o viral [24], pues este grado de hiperferritinemia no se observa con otras enfermedades reumáticas, aunque puede estar presente en otros síndromes como el hemofagocítico. Esta hiperferritinemia es probablemente una respuesta de fase aguda, ya que los hepatocitos en respuesta a citoquinas inflamatorias pueden aumentar la síntesis de ferritina. El aumento de ferritina se correlaciona con la actividad de la enfermedad, y se ha sugerido como un marcador serológico para controlar la respuesta al tratamiento [26, 27].

En la enfermedad de Still del adulto, la disminución de la ferritina glucosilada, una isoforma de la ferritina, se observó en comparación con otras enfermedades inflamatorias. En el 50% a 80% de los individuos sanos, la ferritina es glucosilada, mientras que en las enfermedades inflamatorias cae al 20% a 50%, y en la enfermedad de Still del adulto a menos del 20%. Por otro lado, la ferritina glucosilada no se puede utilizar para supervisar actividad de la enfermedad o la respuesta al tratamiento, ya que sigue siendo baja durante muchos meses después que la enfermedad entra en remisión, pero se debe tener presente que los niveles normales de ferritina sérica total no son un criterio de exclusión del diagnóstico de enfermedad de Still del adulto [5].

En cuanto a la presencia de autoanticuerpos, se ha definido que la ausencia de anticuerpos antinucleares (ANA) y factor reumatoide es uno de los criterios de menor importancia para enfermedad de Still del adulto. Sin embargo, un título bajo de cualquiera de las pruebas se produce en menos de 10% de los pacientes y puede enmascarar el diagnóstico [12].

Niveles séricos altos de IL-6, IL-18, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) se presentan con frecuencia en los pacientes con enfermedad de Still del adulto, pero éstos no son específicos para este trastorno y estas pruebas no se llevan a cabo clínicamente [5].

La presencia de fiebre y leucocitosis a menudo conducen al examen de la medula ósea para evaluar la presencia de infección oculta o pruebas de un trastorno mieloproliferativo. En una serie de 12 pacientes con enfermedad de Still del adulto en los que se realizaron exámenes de medula ósea, la hiperplasia de los precursores de granulocitos estaba presente en todas las muestras de medula ósea. Otras características que fueron menos frecuentes incluyen hiperplasia (75%), histiocitos aumentados (25%) y la presencia de hemofagocitosis (17%) [28].

En cuanto a las alteraciones radiológicas, el hallazgo radiológico clásico de la enfermedad de Still del adulto es un estrechamiento no erosivo de los espacios carpometacarpiano e intercarpiano de la articulación de la muñeca, que a menudo progresa a anquilosis ósea [5, 29]. Las anomalías radiográficas finalmente se observan en alrededor del 40% de los pacientes [12].

La anquilosis de la columna cervical, articulaciones del tarso o de las articulaciones interfalángicas distales son menos comunes.

## Criterios diagnósticos

No existe una prueba específica o una combinación de pruebas que puedan utilizarse para establecer el diagnóstico de enfermedad de Still del adulto.

Los criterios de Yamaguchi son los criterios más ampliamente citados y han demostrado ser los más sensibles (93,5%) [5]; sin embargo, en 2002 Fautrel y colaboradores propusieron unos nuevos criterios que contenían un nuevo marcador: la fracción glucosilada de la ferritina sérica, con una sensibilidad y especificidad de 80,6% y 98,5%, respectivamente [30]. En la **tabla 3** se muestran los dos criterios diagnósticos [5].

**Tabla 3. Criterios diagnósticos de la enfermedad de Still del adulto**

Yamaguchi [31]	Fautrel [30]
<b>Criterios mayores</b>	<b>Criterios mayores</b>
Artralgias >2 semanas	Artralgias
Fiebre >39°C, intermitente ≥1 semana	Fiebre ≥39°C
Brote típico	Eritema transitorio
Leucocitos >10.000/μL (>80% neutrófilos)	Faringitis
	Neutrófilos ≥80%
	Ferritina glucosilada ≤20%
<b>Criterios menores</b>	<b>Criterios menores</b>
Dolor de garganta	Leucocitos >10.000/μL
Linfadenopatía y/o esplenomegalia	Brote típico
Pruebas hepáticas anormales	
Factor reumatoide y anticuerpos antinucleares negativos	

De acuerdo con los criterios de Yamaguchi, se requiere la presencia de cinco criterios, con al menos dos criterios mayores para hacer el diagnóstico [31], y además excluir la presencia de cualquier infección, cáncer, trastornos reumáticos, reacciones de hipersensibilidad o de otros conocidos que puedan imitar enfermedad de Still del adulto en sus características clínicas.

Para hacer el diagnóstico de enfermedad de Still del adulto con los criterios de Fautrel, se requiere la presencia de cuatro criterios mayores o de tres criterios mayores más dos menores, y no se requiere excluir otras patologías [30].

## Diagnóstico diferencial

Infecciones agudas o crónicas como brucelosis, tuberculosis y la endocarditis infecciosa deben descartarse, además la presencia de enfermedades malignas, especialmente el linfoma. Los trastornos autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico y vasculitis sistémicas se encuentran entre los diagnósticos diferenciales más importantes de la enfermedad de Still del adulto [5].

## Tratamiento

Las decisiones terapéuticas deben basarse en el alcance y la gravedad de la afectación de órganos y sistemas. Las principales opciones para el tratamiento son antiinflamatorios no esteroideos (AINE), glucocorticoides, agentes biológicos, y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. Los salicilatos, antes considerados base del tratamiento de la artritis reumatoide juvenil, son ahora rara vez usados para tratar cualquier enfermedad de Still del adulto, debido a que su índice terapéutico es más estrecho que el de la mayoría de los otros antiinflamatorios no esteroideos.

Como criterio general, se sugiere iniciar el tratamiento con un antiinflamatorio no esteroideo, pero con rapidez usar glucocorticoides seguidos por agentes biológicos, si la enfermedad

de Still del adulto no se controla. Los pacientes que están muy enfermos deben ser tratados con glucocorticoides desde el inicio del tratamiento, seguidos por agentes biológicos, si la enfermedad resulta refractaria. Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad ahora suelen desempeñar un papel auxiliar en el tratamiento de la enfermedad de Still del adulto. El metotrexato se usa a menudo en combinación con terapias biológicas [5].

### Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Los pacientes con enfermedad relativamente leve pueden responder a un antiinflamatorio no esteroideo [5, 32]. No hay ensayos aleatorios que comparen los diferentes antiinflamatorios no esteroideos de acuerdo a su eficacia y a los perfiles de efectos secundarios en enfermedad de Still del adulto. El ibuprofeno (800 mg cuatro veces al día) o naproxeno (500 mg dos veces al día) son fármacos razonables para la terapia inicial. Si los pacientes no muestran una respuesta de los síntomas dentro de varios días de iniciar un antiinflamatorio no esteroideo, la adición de un glucocorticoide debe ser considerada, ya que solo 20% a 25% van a responder solo con antiinflamatorios no esteroideos [5].

Existe cierta preocupación sobre el riesgo potencial con el uso de antiinflamatorios no esteroideos de desencadenar el síndrome de activación de los macrófagos (síndrome hemofagocítico reactivo) en pacientes con enfermedad de Still del adulto [12, 23]. Este síndrome puede ser difícil de distinguir de la enfermedad de Still del adulto subyacente y puede ser catastrófico si no se trata. La monitorización estrecha del recuento sanguíneo completo del paciente y de la alanina y aspartato aminotransferasas se recomiendan, sobre todo en las primeras etapas de la enfermedad y durante su tratamiento.

### Glucocorticoides

La mayoría de los pacientes van a requerir tratamiento con glucocorticoides y se indica como terapia inicial en pacientes con fiebre alta, síntomas debilitantes, compromiso en las articulaciones, o afectación de órganos internos [5]. La dosis de prednisona habitual es de 0,5 a 1,0 mg/kg/día. La metilprednisolona por pulsos (por ejemplo, 1.000 mg/día por tres veces) puede ser utilizada para una enfermedad potencialmente mortal debido a la afectación hepática grave, taponamiento cardíaco, coagulación intravascular diseminada u otras complicaciones. Aproximadamente el 70% de los pacientes responden a los glucocorticoides solos o glucocorticoides utilizados después de los antiinflamatorios no esteroideos [33].

### Agentes biológicos

Los agentes biológicos que han sido utilizados en el tratamiento de esta afección han sido los inhibidores del TNF- $\alpha$ , anakinra y rituximab. La experiencia con los inhibidores del TNF- $\alpha$  en la enfermedad de Still del adulto se limita a los informes de casos y series pequeñas de casos [5]. Se han reportado resultados prometedores con etanercept, infliximab y adalimumab, pero los fallos de tratamiento y la aparente pérdida de eficacia con el tiempo también se han descrito [34]. Por otro lado, anakinra es un antagonista recombinante humano de los receptores de IL-1. Datos de pequeñas series de casos indican que anakinra puede controlar la actividad de la enfermedad en pacientes con enfermedad de Still del adulto que es refractario al tratamiento con otros medicamentos, como glucocorticoides y metotrexato. En los pacientes tratados con anakinra, los reactantes de fase aguda, como la velocidad de sedimentación globular, la proteína C reactiva y la ferritina sérica volvieron a la normalidad. Otras características de laboratorio de la enfermedad de Still del adulto activa, incluyendo la leucocitosis y el aumento de las transaminasas, también se normalizaron [5].

En cuanto al rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico que conduce al agotamiento de las células B periféricas por períodos de seis a 12 meses o más, puede ser prometedor para el tratamiento de la enfermedad de Still del adulto que es refractario a otros agentes biológicos, pero con datos limitados [35].

## Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad pueden ser empleados cuando los pacientes no han respondido adecuadamente a los antiinflamatorios no esteroideos, glucocorticoides o agentes biológicos, o cuando se han desarrollado efectos secundarios por estos medicamentos. Solo existen datos limitados para apoyar el uso de cualquier fármaco antirreumático modificador de la enfermedad particular, y no hay ensayos controlados que evalúen la eficacia de estos agentes en la enfermedad de Still del adulto. Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad que se han probado en esta afección son el metotrexato (usado como ahorrador de esteroide), la ciclosporina (como tratamiento del síndrome de activación macrófaga y en coagulación intravascular diseminada), azatioprina, ciclofosfamida, hidroxiclороquina, leflunomida, sulfasalazina, oro, micofenolato mofetil y la inmunoglobulina intravenosa [5, 12]. La mayoría de los informes de uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad en el tratamiento de enfermedad de Still del adulto implican terapia de combinación con los antiinflamatorios no esteroideos, glucocorticoides y/o agentes biológicos. Así, la atribución de una buena respuesta clínica a los efectos específicos de un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad suele ser difícil.

## Pronóstico

El estado funcional de los pacientes con enfermedad de Still del adulto es bueno en general, incluso en el contexto de un patrón de enfermedad crónica. En la serie de 62 pacientes con enfermedad de Still del adulto de Pouchot y colaboradores [12], el 36% tenía enfermedad crónica, pero el 90% se consideraron en clase funcional 1 de acuerdo con el Colegio Americano de Reumatología. La artroplastia ha mejorado considerablemente el estado funcional de muchos pacientes con enfermedad de Still del adulto con artritis crónica destructiva [32].

## Bibliografía

---

1. **Still GE.** On a form of chronic joint disease in children. *Arch Dis Child* 1941; 16:156-165.
2. **Bywaters EG.** Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 1971; 30: 121-133.
3. **Efthimiou P, Paik PK, Bielory L.** Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 564-572.
4. **Magadur-Joly G, Billaud E, Barrier JH, Pennec YL, Masson C, Renou P, et al.** Epidemiology of Still's disease: Estimate of the incidence by a retrospective study in the west France. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 587-590.
5. **Owlia MB, Mehrpoor G.** Adult-onset Still's disease: a review. *Indian J Med Sci* 2009; 63: 207-221.
6. **Uson J, Pena JM, del Arco A, Barbado FJ, Vazquez JJ.** Still's disease in a 72-year-old man. *J Rheumatol* 1993; 20: 1608-1609.
7. **Steffe LA, Cooke CL.** Still's disease in a 70 year-old woman. *JAMA* 1983; 249: 2062-2063.
8. **Wouters JM, van der Veen J, van de Putte LB, de Rooij DJ.** Adult onset Still's disease and viral infections. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 764-767.
9. **Pouchot J, Ouakil H, Debin ML, Vinceneux P.** Adult Still's disease associated with acute human parvovirus B 19 infection. *Lancet* 1993; 341: 1280.
10. **Ohta A, Ohta A, Yamaguchi M, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima H, Kashiwagi H, et al.** Adult Still's disease: a multicenter survey of Japanese patients. *J Rheumatol* 1990; 17: 1058-1063.
11. **Colebunders R, Stevens WJ, Vanagt E, Snoeck J.** Adult Still's disease caused by *Yersinia enterocolitica* infection. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1880-1882.
12. **Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, Carrette S, Decary F, Salusinsky-Sternbach M, et al.** Adult Still's

- disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70: 118-136.
13. **Sampalis JS, Medsger TA, Jr., Fries JE, Yeadon C, Senecal JL, Myhal D, et al.** Risk factors for adult Still's disease. *J Rheumatol* 1996; 23: 2049-2054.
  14. **Kahn ME.** Adult Still's disease. Still many issues unresolved. *J Rheumatol* 1996; 23: 2015.
  15. **Nguyen KH, Weisman MH.** Severe sore throat as a presenting symptoms of adult onset Still's disease: a case series and review of the literature. *J Rheumatol* 1997; 24: 592-597.
  16. **Reginato AJ, Schumacher HR, Jr., Baker DG, O'Connor CR, Ferreiros J.** Adult onset Still's disease: experience in 23 patients and literature review with emphasis on organ failure. *Semin Arthritis Rheum* 1987; 17: 39-57.
  17. **Arlot JB, Le TH, Marinho A, Amoura Z, Wechsler B, Papo T, et al.** Reactive haemophagocytic syndrome in adult-onset Still's disease: a report of six patients and a review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1596-1601.
  18. **Manganelli P, Fietta P, Zuccoli P.** Adult-onset Still's disease with respiratory distress syndrome, polyserositis and disseminated intravascular coagulation: a case with a fatal outcome. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 139.
  19. **Van Hoeyweghen RJ, De Clerck LS, Van Offel JE, Stevens WJ.** Interstitial lung disease and adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol* 1993; 12: 418-421.
  20. **Cheema GS, Quismorio FP Jr.** Pulmonary involvement in adult-onset Still's disease. *Curr Opin Pulm Med* 1999; 5: 305-309.
  21. **Suleiman M, Wolfovitz E, Boulman N, Levy Y.** Adult onset Still's disease as a cause of ARDS and acute respiratory failure. *Scand J Rheumatol* 2002; 31: 181-183.
  22. **Drouot MH, Hachulla E, Flipo RM, Hatron PY, Houvenagel E, Gosset D, et al.** [Cardiac complication of adult-onset Still's disease: from pericarditis to tamponade, sometimes a manifestation of the disease]. *Rev Med Interne* 1993; 14: 1017.
  23. **Dino O, Provenzano G, Giannuoli G, Sciarrino E, Pouyet M, Pagliaro L.** Fulminant hepatic failure in adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 1996; 23: 784-785.
  24. **Coffernils M, Soupart A, Pradier O, Feremans W, Neve P, Decaux G.** Hyperferritinemia in adult onset Still's disease and the hemophagocytic syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19: 1425-1427.
  25. **Kumakura S, Ishikura H, Munemasa S, Adachi T, Murakawa Y, Kobayashi S.** Adult onset Still's disease associated hemophagocytosis. *J Rheumatol* 1997; 24: 1645-1648.
  26. **Schwarz-Eywill M, Heilig B, Bauer H, Breitbart A, Pezzutto A.** Evaluation of serum ferritin as a marker for adult Still's disease activity. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 683-685.
  27. **Van Reeth C, Le Moel G, Lasne Y, Revenant MC, Agneray J, Kahn ME, et al.** Serum ferritin and iso-ferritins are tools for diagnosis of active adult Still's disease. *J Rheumatol* 1994; 21: 890-895.
  28. **Min JK, Cho CS, Kim HY, Oh EJ.** Bone marrow findings in patients with adult Still's disease. *Scand J Rheumatol* 2003; 32: 119-121.
  29. **Medsger TA Jr, Christy WC.** Carpal arthritis with ankylosis in late onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 1976; 19: 232-242.
  30. **Fautrel B, Zing E, Golmard JL, Le Moel G, Bissery A, Rioux C, et al.** Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 194-200.
  31. **Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H, et al.** Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992; 19: 424-430.
  32. **Cush JJ, Medsger TA, Jr., Christy WC, Herbert DC, Cooperstein LA.** Adult-onset Still's disease. Clinical course and outcome. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 186-194.
  33. **Wouters JM, van de Putte LB.** Adult-onset Still's disease; clinical and laboratory features, treatment and progress of 45 cases. *Q J Med* 1986; 61: 1055-1065.
  34. **Aarntzen EH, van Riel PL, Barrera P.** Refractory adult onset Still's disease and hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclo-oxygenase-2 inhibitors: are biological agents the solution? *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1523-1524.
  35. **Ahmadi-Simab K, Lamprecht P, Jankowiak C, Gross WL.** Successful treatment of refractory adult onset Still's disease with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1117-1118.

# La calidad la llevamos en **la sangre**

## Y así nos lo certifican, año tras año, organismos internacionales, como el **College of American Pathologist (CAP)**



The College of American Pathologists recognizes

**Laboratorio Clínico Hematológico**  
48403-01-02

For participation in the Surveys and Anatomic  
Pathology Education Program

  
Stanley J. Robboy, MD, FCAP  
CAP President

**2011**  
Surveys, EXCEL®  
and Anatomic  
Pathology Education  
Programs



Código SC 511-1 Código SA 101-1 Código OS 020-1

**Sede Principal Poblado**  
Carrera 43C No. 5-33  
**Toma de Muestras Sandiego**  
Centro Comercial Sandiego,  
Torre Norte, piso 10, No.1034  
Medellín

**Teléfono 4444 200**



**Laboratorio  
Clínico  
Hematológico**