



Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1^o Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario
Rosario - Santa Fe - República Argentina

Publicación Original

Enfermedad de Still: un desafío diagnóstico

Cappa, Gustavo; Rodríguez, Marina; Bobadilla, Sergio; Grieco, María; Guastini, Nora; Ortega, Romina; Rivero, Nestor; Ruston, Gaston; Shendera, Pablo; Sinigaglia Fabian

Servicio de Clínica Médica, Hospital Regional de Ushuaia, Tierra del Fuego, Argentina.

Introducción: El objetivo de esta presentación es analizar la frecuencia de aparición de síntomas y signos clínicos, criterios diagnósticos, valor de la ferritina y ferritina glicosilada como método diagnóstico, concluyendo con algunos avances obtenidos en su terapéutica a partir del análisis de un caso clínico.

Caso clínico: Paciente de 28 años, que consulta por cuadro de astenia, artralgias en manos, muñeca, codo, rodillas, tobillos y odinofagia de 45 días de evolución, agregando la semana previa a su internación fiebre de 38-39°C a predominio vespertina y rash cutáneo eritematoso localizado en miembros superiores, tronco (predominantemente en cara anterior) y en región facial, que se intensifica con la fiebre. Por dicho cuadro fue evaluado inicialmente en repetidas ocasiones recibiendo (ibuprofeno y diclofenac) sin respuesta clínica.

Antecedentes: cuadro caracterizado por artralgias, exantema y fiebre, 8 meses previos que duró 1 mes y se autolimitó espontáneamente.

Hallazgos del examen físico durante la internación: 1) **Fiebre** 3 registros día, durante toda la internación a predominio vespertino, asociados a **taquicardia** en dichos episodios; 2) **Orofaringe congestiva**, sin exudados, ni vesículas; 3) **Hepatomegalia** leve no dolorosa (sin esplenomegalia ni adenopatías); 4) **Artralgias generalizadas** mayor intensidad en codo, muñeca y rodilla, durante 2 días presentó eritema y dolor al movimiento pasivo de la articulación de la muñeca izquierda, que se autolimitó; 5) **Lesión cutánea:** múltiples máculas eritemato-rosadas no puriginosas, de 1-2 cm, que no desaparecen completamente a la vitro presión, inicialmente de aparición en tronco y miembros superiores, comprometiendo luego cara y abdomen, respeta palmas y plantas (ver imágenes).

Imágenes del caso clínico



© 2007 Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1^o Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario.

Todos los derechos reservados.

e-mail: info@clinica-unr.com.ar / www.clinica-unr.org

Exámenes Complementarios:

Analítica: hematocrito: 30%, hemoglobina 10 mg/dl, VCM: 83 fl, Reticulocitos: 1%, Ferremia 37 Ug/dl, TIBC 144 mg/dl; Saturación de transferrina 26 %, Ferritina: > 5000 ng/dl (en dos muestras); Plaquetas: 545.000/mm³, Leucocitos: 20.100/mm³ (neutrófilos segmentados 90%), Glicemia: 90 mg/dl, Urea 40 mg/dl, Creatinina 1.35 mg/dl, TGO: 22 UI/L, TGP 17 UI/L; FAL 344 UI/L, GGT 35 UI/L, Bilirrubina Total: 1 mg/dl, Proteínas totales: 7.8 g/dl, Albúmina: 3.9 g/dl, Tiempo de protrombina 14 seg, Tasa de Protrombina 100%, Tiempo parcial de tromboplastina activada 37 seg, Eritrosedimentación (VES) 120 seg/1^a hora, Proteína C reactiva (PCR): 336 mg/dl.

Orina completa: hematíes 15/campo (hematíes eumórficos). Sin proteinuria (se realizaron múltiples muestras)

Estudios por imágenes: Radiografía de tórax y manos: sin alteraciones; Ecocardiograma TT: sin alteraciones; Ecografía abdominal: hepatomegalia leve, hígado homogéneo, resto sin alteraciones.

Estudios microbiológicos:

1. Bacteriológicos: Hisopado faríngeo (2): flora habitual fauces; Hemocultivos (3) negativos; Urocultivo: negativos; Cultivo de Médula Ósea para BAAR: negativo.
2. Cultivo micológico de Médula Ósea: negativo.

Estudios Serológicos: Ac. Antiestreptolisina (ASTO): 2 negativos separadas por 20 días; Ac anti VIH (ELISA): no reactivo; Ag HBs y Ac anti-VHC: no reactivos; Monotest: negativo; Reacción de Huddleson: negativo; VDRL: no reactivo; Factor Reumatoideo: negativo; Factor antinucleo (FAN): negativo; Ac. Anti-ADN nativo: negativo; Fracciones del complemento (CH50, C3, C4): normal; ANCA: negativo; Proteinograma por Electroforesis: hipoalbuminemia leve.

Frotis de sangre periférica: anemia normo-normo, leucocitos con neutrofilia, hiperplaquetosis.

Médulograma: médula hipercelular de posible origen reactivo.

Biopsia cutánea: fragmento de piel que muestra epidermis conservada, dermis con infiltrado pericapilar superficial mixto con presencia de leucocitos en proporción discreta y extravasación hemática en la dermis profunda.

Interpretación y evolución: Se interpretó el cuadro clínico como enfermedad de Still por presentar *Criterios de Cush y Yamaguchia* para dicha enfermedad. Se descartaron enfermedades tóxico - metabólicas, neoplásicas (hematológicas), infecciosas y otras colagenopatías. Se inicio tratamiento con meprednisona 40 mg/día (0.6 mgrs/Kg), calcio y vitamina D. Presentó desaparición del exantema, fiebre, artralgias y odinofagia.

Luego de 75 días se logra la normalización del hemograma, desaparición de la hematuria y descenso de la ferritina sérica hasta valores normales. Actualmente, se encuentra asintomático en plan de descenso de corticoides.

Discusión:

La Enfermedad de Still se caracteriza por ser un desorden inflamatorio sistémico inmunomediado, poco frecuente de etiología desconocida. Se cree que algunas infecciones virales y bacterianas actuarían como factor desencadenante del sistema inmunológico, desencadenado dicha patología (1). Compromete predominantemente al grupo etario de 16-35 años y se presenta habitualmente con artralgia- artritis, fiebre (es una causa de fiebre de origen desconocido), astenia, mialgias, erupción cutánea y odinofagia. Las alteraciones del laboratorio descriptas son anemia de enfermedades crónica, leucocitosis con neutrofilia, hiper celularidad de las tres series en la biopsia de médula ósea y aumento de los reactantes de fase aguda (VES, PCR, hiperplaquetosis y ferritina). También se han reportado alteraciones del hepatograma, hipoalbuminemia y serositis (ver tabla N° 1). (2-3)

Tabla N° 1: Características clínicas de la enfermedad de Still del adulto (3-4-5)

	Revisión literatura (4, 5) (n= 283 casos); n (%)
Femenino	145/283 (51)
Inicio entre 16-35 años	178/233 (76)
Artralgias	282/283 (100)
Artritis	249/265 (94)
Rash	248/281 (88)
Odinofagia	164/252 (65)
Mialgias	52/162 (31)
Linfadenopatías	167/264 (63)
Hepatomegalia	108/258 (42)
Esplenomegalia	138/265 (52)
Pleuritis	79/259 (31)
Pericarditis	75/254 (30)
Dolor abdominal	51/238 (21)

Neumonía	38/235 (16)
Elevación VES	265/267 (99)
Leucocitosis > 10.000	228/248 (92)
Neutrofilia > 80 %	55/62 (88)
Anemia (HB< 10g/dl)	159/233 (68)
Trombocitosis (> 400000)	37/60 (62)
Albúmina sérica (< 3.5 g/dl)	143/177 (81)
Elevación transaminasas	169/278 (92)
FAN negativo	256/278 (92)
FR negativo	259/280 (93)

El diagnóstico de la enfermedad de Still requiere de la exclusión de enfermedades infecciosas, neoplásicas (principalmente linfoma), al igual que otras enfermedades reumatológicas. Se utilizan como herramienta diagnóstica los Criterios de Cush y Yamaguchi (ver Tabla N° 2).

Tabla N° 2: Criterios de Cush y criterios de Yamaguchi (6-7).

Criterios Cush (6)	Criterios de Yamaguchi *(7)
Criterios necesarios - Fiebre > 39°C - Artralgia o artritis - Factor reumatoideo < 1:80 - FAN < 1:100 Sumado a 2 de los siguientes - Recuento de leucocitos > 15.000 - Rash de Still. - Pleuritis o Pericarditis. - Hepatomegalia, esplenomegalia o linfadenopatía	Criterios Mayores - Fiebre > 39°C > 1 semana - Artralgias/artritis > 2 semanas - Rash típico - GB > 10.000 con 80 % PMN Criterios Menores - Odinofagia - Linfadenopatía - Alteración de las enzimas hepáticas - FR y FAN negativos Nota: para el diagnóstico se requiere de la presencia de 5 o mas criterios, al menos 2 deben ser criterios mayores (S: 96%, E: 92%)

***(7):** Requiere exclusión de infecciones (especialmente sepsis y mononucleosis), neoplasias (principalmente linfoma) y otras enfermedades reumatológicas (PAN, vasculitis reumatoidea con compromiso extraarticular).

¿Cual es el valor de la ferritina y ferritina glicosilada en el diagnóstico de la enfermedad de Still?

Una concentración sérica de ferritina > 3000 ng/ml (VN 40-200), en un paciente con cuadro clínico compatible, sugieren enfermedad de Still, (previa exclusión de enfermedades infecciosas). Dichos valores de rara vez son observados en otra enfermedad del colágeno. (8)

Un estudio multicéntrico retrospectivo con 205 pacientes con hiperferritinemia, analizó el valor

de la misma y su combinación con la ferritina glicosilada como método diagnóstico obteniendo los siguientes resultados: la combinación de ferritina sérica mayor a 5 veces su valor normal más ferritina glicosilada < O = 20% presenta una sensibilidad: 43.2% y una especificidad: 92.9 %.(9)

Ferritina Sérica	Ferritina Glicosilada	Sensibilidad	Especificidad
Ferritina sérica > valor normal	≤ 20%	70.5 %	83.2%
Ferritina sérica > 5 veces valor normal	≤ 20%	43.2 %	92.9%

En cuanto al tratamiento, no existen estudios prospectivos, randomizados, doble ciego, que brinden información sobre su tratamiento. El mismo se basa en información obtenida de reportes de casos, estudios retrospectivos de pequeñas series y recomendaciones de expertos. (1)

Las drogas frecuentemente utilizadas son la combinación de metotrexate o hidroxicloquina más corticoides y AINES. Se describe en la bibliografía la utilización de las mismas drogas aprobadas para el tratamiento de la artritis reumatoidea, drogas modificadoras de la artritis reumatoidea (DMAR), siendo el metotrexate con el cual se obtuvieron los mejores resultados y con mayor experiencia se cuenta. (1-2-8)

Recientemente, en casos refractarios se ha descrito la utilización de agentes biológicos, inhibidores del TNF (etanercept, infliximab, adalimumab), así como antagonistas recombinantes del receptor de IL1 (anakinra), con resultados alentadores. (10-11-12)

Conclusión: La Enfermedad de Still es una patología rara caracterizada por compromiso sistémico de etiología desconocida. Su diagnóstico requiere de la exclusión de otras patologías. La alteración de la ferritina sérica y ferritina glicosilada orienta el diagnóstico. Nuestro paciente se presentó con un cuadro clínico típico, con buena respuesta clínica al tratamiento.

Autores:

Cappa, Gustavo; Rodríguez, Marina; Bobadilla, Sergio; Grieco, María; Guastini, Nora; Ortega, Romina; Rivero, Nestor; Ruston, Gaston; Shendera, Pablo; Sinigaglia Fabian.

Servicio de Clínica Médica, Hospital Regional de Ushuaia, Tierra del Fuego, Argentina.

Correspondencia: cappagustavo@yahoo.com.ar

Los autores no declaran conflicto de intereses.

Recibido: 14/05/07

Aceptado: 01/06/07

Publicado *on line* el 24 de junio de 2007

Bibliografía

1. Petros Efthimiou, Pathogenesis and Management of Adult-Onset Still's Disease, *Semin Arthritis Rheum* 2006- 36: 144-152
2. Salih Pay, A multicenter study of patients with adult-onset Still's disease compared with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol* (2006) 25: 639-644.
3. Mert, R. Ozaras, Fever of unknown origin: a review of 20 patients with Adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol*(2003) 22:89-93.
4. Pouchot J, Sampalis Js: Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991-70: 118-136.
5. Ohta A, Yamaguchi M, Adult Still's Disease: review of 228 cases from the literature. *J Rheumatol* 1987- 14: 1139-1146.
6. Cush JJ, Medsger TA, Jr, Christy WC, et al. Adult-onset Still's disease: Clinical course and outcome. *Arthritis Rheum* 30:186, 1987.
7. Tamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 19:424, 1992.
8. Lisa A. Mandl, John M. Esdaile, Adult Still's disease, *Up To Date (2004)* , v10. 212 N°3 pages 1-10.
9. Fautrel B, Le Moel G. Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's Disease, *J Rheumatol* 2001, feb; 28 (2): 322-9
10. P Efthimiou, P K Paik and L Bielory ,Diagnosis and management of adult onset Still's Sisease, *Annals of the rheumatic Diseases* 2006; 65: 564-579.
11. Fitzgerald AA, Leclercq SA, Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum.* 2005 Jun;52(6):1794-803.
12. Kokkinos A, Iliopoulos A, Successful treatment of refractory adult-onset Still's disease with infliximab. A prospective, non-comparative series of four patients. *Clin Rheumatol.* 2004 Feb;23(1):45