

Enfermedad de Still del adulto, a propósito de un caso: Un desafío diagnóstico

Leonardo Peruilh¹, Gabriela Tapia¹, Valerie Petit-Breuilh², Fernando Valenzuela³, Laura Carreño⁴

RESUMEN

La enfermedad de Still del adulto (ESA) es una patología inflamatoria sistémica infrecuente, que se caracteriza por la tríada de fiebre, exantema evanescente y artralgias. Mujer de 57 años con historia de 7 meses de lesiones tipo máculas-habones asalmonadas, en relación a peaks febriles intermitentes. Asocia odinofagia, mialgias y artralgias. En los exámenes destaca anemia leve, VHS, PCR y ferritina elevadas. Estudio viral e inmunológico negativo. La tomografía computada de tórax, abdomen y pelvis (TC-TAP) reveló múltiples adenopatías axilares, pélvicas y esplenomegalia. La biopsia cutánea y de un linfonodo axilar, descartó patología vasculítica y neoplásica respectivamente, apoyando el diagnóstico de ESA. Se trató con prednisona 40 mg/día, con buena respuesta y sin recidivas. La ESA constituye un verdadero desafío diagnóstico, pues su clínica inespecífica y la ausencia de marcadores propician un diagnóstico tardío. Su pronóstico se relaciona con un tratamiento precoz, por lo que es fundamental un diagnóstico oportuno.

Palabras claves: Enfermedad de Still; exantema evanescente; rash; fiebre; artritis

SUMMARY

Adult-onset Still's disease (ESA) is an infrequent systemic inflammatory pathology, characterized by the triad of febrile syndrome, evanescent rash and arthralgias. A 57-year-old woman with a 7-months history of salmon-colored rash in relation to intermitent febrile peaks, asociated with odynophagia, myalgias and arthralgias. General exams showed mild anemia, elevated ESR, CRP and ferritin. Viral and immunological studies were negative. Computed tomography of the chest, abdomen and pelvis revealed multiple axillary and pelvic lymph nodes and splenomegaly. The skin and axillary lymph node biopsies, ruled out vasculitic and neoplastic pathologies respectively, supporting the diagnosis of ESA. Prednisone 40 mg daily was administered with good response and no evidence of recurrence. No evidence of relapse in subsequent controls. ESA represents a great diagnostic challenge, since its nonspecific clinic and the absence of pathognomonic studies lead to a late or erroneous diagnosis. Its prognosis is related to an early treatment; therefore it is essential to make an early diagnosis.

Key words: Still disease; evanescent rash; fever; arthritis.

La ESA es una afección inflamatoria sistémica caracterizada por fiebre alta, exantema evanescente, artralgias y faringitis, descrita en 1897 por el Dr. George Still.^{1,2}

Presenta una incidencia de 0.4/100.000, ligeramente mayor en mujeres. Su distribución es bimodal, presentando peaks entre los 15-25 y los 35-46 años.³

Su etiología es desconocida, pero se acepta dentro del grupo de enfermedades inflamatorio-sistémicas o auto-

inmunes. Probablemente intervienen factores genéticos (HLA – B18,B17,B35 y DR2)1 y ambientales, como infecciones (Parvovirus B19, Yersinia, Epstein-Barr, Citomegalovirus, Chlamydia).⁴

Es importante en la patogénesis el rol de macrófagos y neutrófilos. Se ha evidenciado la interacción de numerosas citoquinas, entre las que destacan TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-18, IFN- γ , IL-8 y el receptor soluble de IL-2.^{1,4}

Puede ser dividida en formas juveniles y adultas, siendo

¹Becado de Dermatología, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile. ²Interno de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile. ³Dermatólogo, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile. ⁴Dermatopatólogo, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile

Correspondencia: Leonardo Peruilh Bagolini Correo electrónico: leoperuilhbagolini@gmail.com Celular: +56 9 82485608. Dirección: Santos Dumont 999, Independencia, Santiago, Chile. Código Postal: 8380456.

el límite de edad 15 años para su forma juvenil.¹ Ésta corresponde a un subtipo sistémico de artritis reumatoide juvenil. Se presenta con artritis acompañada o precedida de fiebre diaria de 2 semanas de duración, erupción eritematosa típica, evanescente y no fija, hepatomegalia-esplenomegalia, linfadenopatía generalizada y serositis. Presenta leucocitosis (con neutropenia), VHS y PCR elevadas, trombocitosis y anemia microcítica.⁷

CASO CLÍNICO

Mujer de 57 años, en tratamiento por hipotiroidismo, hipertensión arterial y dislipidemia. Consulta por cuadro de 7 meses de evolución de peaks febriles asociados a lesiones tipo máculas-habones evanescentes, pruriginosas y generalizadas. Al interrogatorio dirigido, refiere que 5 semanas previas a su ingreso presenta mialgias y artralgiás, de caderas y rodillas, simétricas, de predominio nocturno, con importante impotencia funcional en relación a la marcha; acompañado de odinofagia, diaforesis nocturna y baja de peso cuantificada de 15 kg. Niega ingesta de nuevos fármacos.

Al examen físico presenta lesiones tipo habones, localizadas en cara, extremidades superiores e inferiores, dorso y tórax anterior, que se presentan en relación a peaks febriles, y desaparecen espontáneamente en curso de 30-60 minutos, de presentación diaria y curso intermitente (Figura 1a,1b,1c,1d). No presenta lesiones en mucosa oral ni genital. Destaca un aumento de volumen de rodillas bilateral, simétrico. Examen cardiopulmonar y abdominal normales. Sin adenopatías palpables.

Laboratorio: anemia leve (Hb 11gr/dL, VN 12-15mg/dL), leucocitos 7.940 (VN 4.500-11.000), plaquetas 256.000 (VN 150.000-400.000), PCR 178 mg/dL (VN <1.0 mg/dL), VHS: 24 mm/hr (VN <13 mm/hr), Ferritina 24.828 ng/mL (VN 10-200 ng/mL), creatinina 0.7 mg/dL, LDH 966 UI/L (VN 50-150 UI/L), CK 41 UI/L (VN 10-50 UI/L), TSH 1,73 mIU/L (VN 0.4-4.0); VHB/VHC/VIH/Elispot/TBC(-); ANA/FR/Anti-CCP/ANCA/Anti DNA(-).

El TC-TAP mostró esplenomegalia leve y adenopatías axilares bilaterales. Se realizó estudio histopatológico de un linfonodo axilar y de piel. La biopsia axilar informó una linfadenitis crónica reactiva; la muestra cutánea reveló edema dérmico con infiltrado perivascular e intersticial, con predominio de linfocitos y eosinófilos, con diagnóstico de dermatitis urticariforme compatible ESA (Figura 2a y 2b).



Figura 1

Enfermedad de Still. Se aprecian las lesiones tipo habones, color asalmonado, en **a.** tórax anterior; **b.** dorso; **c.** extremidad superior y **d.** extremidad inferior; características de la enfermedad de Still. Con frecuencia las lesiones coinciden con los picos febriles y desaparecen al remitir la fiebre.

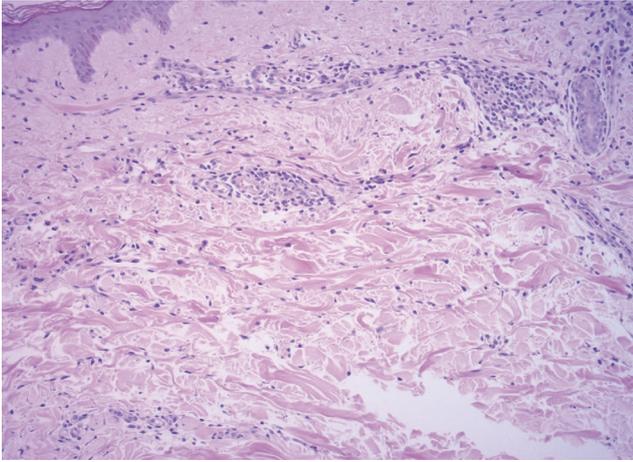
Se inició terapia con prednisona 40mg/día y profilaxis con Cotrimoxazol/Calcio/Vitamina D, con resolución de lesiones cutáneas y sintomatología sistémica y constitucional, tras 3 semanas de tratamiento. Los parámetros de laboratorio se normalizaron tras 1 mes de seguimiento. Luego de una pauta de descenso gradual de los corticoides orales, se indicó una dosis de mantención de 7.5 mg/día durante 5 meses, tras lo cual, se procedió a su suspensión y control estrecho. La paciente no ha presentado nuevos brotes tras 1 año de seguimiento.

DISCUSIÓN DEL CASO

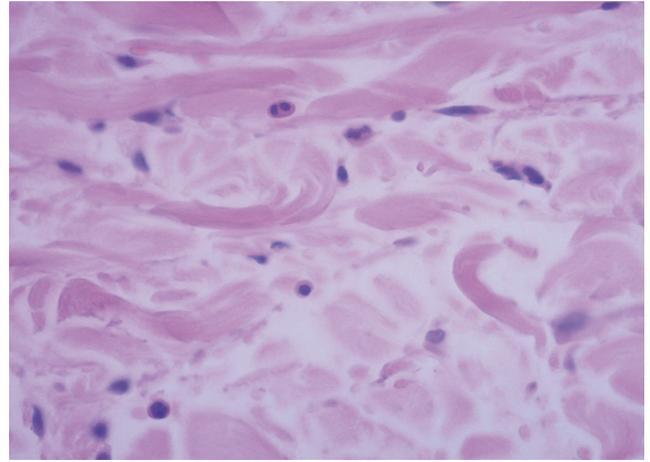
La ESA se caracteriza por la triada clásica de fiebre, exantema evanescente y artralgiás, en más del 70% de los casos.⁵ La fiebre es habitualmente $\geq 39^{\circ}\text{C}$, vespertina. El exantema suele ser fugaz, asalmonado, en ocasiones pruriginoso, mayor en tronco y zona proximal de extremidades.^{1,9} Habitualmente coincide con los peaks febriles y desaparece con su remisión.⁶

La afectación articular se manifiesta con poliartralgiás o artritis, simétrica, mayor en rodillas, muñecas, tobillos y manos, siendo típico el compromiso de carpo.⁶ En nuestro caso hubo compromiso funcional severo de rodillas y caderas,¹ lo cual suele ser un signo de mal pronóstico.⁸

El laboratorio es inespecífico, pero puede apoyar el diag-

**Figura 2a**

Corte histológico, Hematoxilina-Eosina, 4X. Se observa dermis con infiltrado perivascular e intersticial, con edema leve.

**Figura 2b**

Corte histológico Hematoxilina-Eosina, 40X. A mayor aumento se observa que el infiltrado intersticial que incluye linfocitos y eosinófilos. También se distingue edema entre los haces de colágeno.

nóstico. En esta experiencia, los exámenes revelaron una anemia leve, PCR y VHS elevadas. Concordante con los hallazgos reportados, que describen un aumento de VHS, PCR > 100 mg/dl, leucocitosis (15.000-30.000, predominio polimorfonuclear) y trombocitosis (> 400.000 mm³), ausencia de eosinofilia.^{2,5} Niveles elevados de ferritina son útiles para el diagnóstico, actividad y seguimiento terapéutico,⁹ en el caso presentado estaban considerablemente elevados.

Es importante el estudio de patología infecciosa, que puede tener una presentación clínica similar a la ESA. En el caso presentado se realizó estudio infeccioso extenso, que resultó negativo.

La negatividad de la serología inmunológica es importante para excluir otras enfermedades autoinmunes.

La imagenología puede ser útil para el diagnóstico diferencial. En nuestro caso, la TC-TAP mostró adenopatías y esplenomegalia, las cuales apoyaron el diagnóstico de ESA y permitieron guiar el estudio. En la radiografía simple de articulaciones afectadas, los hallazgos son tardíos e inespecíficos, incluyendo aumento de partes blandas y osteopenia yuxta-articular. En casos severos puede haber anquilosis articular, característica de la enfermedad.⁶

El diagnóstico está basado mayormente en criterios clínicos, de los cuáles los más utilizados son los de Yamaguchi (S:93.5%) y Cush.^{1,2} (Tabla 1). Pese a esto, la falta de hallazgos clínicos patognomónicos con frecuencia llevan a un diagnóstico tardío o erróneo.

Es importante excluir otros procesos sistémicos como infecciones, enfermedades autoinmunes/inflamatorias, vasculitis y neoplasias². Una revisión reciente sugiere que pacientes con ESA que presentan exantema persistente y debut de la enfermedad en edades avanzadas tienen mayor riesgo de desarrollar malignidad a largo plazo, principalmente linfoma y cáncer de mama.^{2,8}

En los últimos años se han descubierto biomarcadores tempranos de ESA, dentro de los más aceptados están la ferritina glicosilada $\leq 20\%$ y niveles de ferritina > 5 veces el nivel normal, que además sirve para el seguimiento. Sin embargo, aún no están completamente validados.^{4,9}

Nuestra paciente presentaba criterios concordantes con el diagnóstico. Yamaguchi: 3 mayores (fiebre, artralgia, rash) y 4 menores (odinofagia, linfadenopatías, FR(-), ANA(-)). Y Cush: 4 criterios mayores (fiebre, artralgia, FR(-), ANA(-)) y 3 menores (rash, esplenomegalia, linfadenopatías).

En casos de duda diagnóstica el estudio histopatológico es útil, dado que revela un infiltrado de linfocitos y neutrófilos en dermis papilar y media, concordante con una dermatitis urticariforme.¹⁷ En la presente experiencia, los principales diagnósticos diferenciales fueron una vasculitis urticarial o un síndrome paraneoplásico, los cuales fueron descartados con la biopsia axilar y cutánea.

En cuanto al tratamiento, de forma clásica se describían altas dosis de ácido acetilsalicílico (>4gr diarios) o antiinflamatorios no esteroideos, con respuestas del 20

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la Enfermedad de Still en el Adulto (ESA)^{1,2}

Yamaguchi	Cush
CRITERIOS MAYORES (2 puntos cada una) Artralgia > 2 semanas. Fiebre > 39°C, intermitente > de 1 semana. Rash típico. Leucocitosis > 10000/mm ³ (>80% PMN).	Fiebre diaria > o = 39°C Artritis o artralgias FR y ANA negativos
CRITERIOS MENORES (1 punto cada una) Dolor de garganta. Linfadenopatías y/o esplenomegalia. Disfunción hepática. ANA y FR negativos.	Rash evanescente Serositis (pleuritis o pericarditis) Anquilosis cervical. Leucocitosis > 15000 + VHS > 40 mm/h Hepatomegalia, esplenomegalia o linfadenopatía.
DIAGNÓSTICO Cinco criterios (al menos 2 mayores)	Todos los mayores + 2 menores.

Abreviaturas:

VHS: Velocidad de eritrosedimentación, ANA: anticuerpo Antinuclear, FR: factor reumatoideo, PMN: polimorfonucleares.

al 25%, pero con elevados efectos adversos. En la actualidad la terapia de primera línea son los corticoides sistémicos, habitualmente prednisona oral en dosis 0,5 a 1 mg/Kg/día; los pulsos de metilprednisolona se reservan para enfermedad aguda grave.⁶ Un tercio de los pacientes son refractarios esta terapia, en los que se recomienda asociar metotrexato. También hay reportes de tratamiento con azatriopina, hidroxicloroquina, leflunomida, ciclosporina y colchicina. Las terapias biológicas con infliximab y etanercept han presentado resultados variables.^{2,10}

La ESA es en general una enfermedad benigna y de buen pronóstico. En una serie chilena de 20 casos, se describe una evolución monocíclica en el 55% de los pacientes, recidivante en un 25% y crónica en el 20%. Un tratamiento precoz se asocia a una evolución benigna y monocíclica.⁶

CONCLUSIÓN

El caso presentado constituye un caso típico de ESA, que demandó un estudio exhaustivo para descartar otros diagnósticos. Tener una alta sospecha clínica y manejo oportuno se relaciona con el pronóstico y evolución de la enfermedad.⁶

REFERENCIAS

1. Santa E, McFalls JM, Sahu J, Lee JB. Clinical and histopathological features of cutaneous manifestations of adult-onset Still disease. *J Cutan Pathol.* 2017;44(6):591-5
2. Kadavath S, Efthimiou P. Adult-onset Still's disease-pathogenesis, clinical manifestations, and new treatment options. *Ann Med.* 2015;47(1):6-14
3. Sakata N, Shimizu S, Hirano F, Fushimi K. Epidemiological study of adult-onset Still's disease using a Japanese administrative database. *Rheumatol Int.* 2016;36(10):1399-1405
4. Siddiqui M, Putman MS, Dua AB. Adult-onset Still's disease: current challenges and future prospects. *Open Access Rheumatol.* 2016;8:17-22
5. Yerra S, Tlhabano L, Vasamsetty T. Case report of atypical Still's disease: a diagnosis of exclusion. *Int Med Case Rep J.* 2016;9:321-324
6. Carreño MÁ, Carvallo A, Trejo C, Ballesteros F, Martínez C. Enfermedad de Still del adulto: Una gran simuladora. Experiencia clínica basada en 20 casos. *Revista médica de Chile.* 2009;137(8):1010-1016
7. Fortna RR, Gudjonsson JE, Seidel G, Dicostanzo D, Jacobson M, Kopelman M, et al. Persistent pruritic papules and plaques: A characteristic histopathologic presentation seen in a subset of patients with adult-onset and juvenile Still's disease. *J Cutan Pathol.* 2010;37(9):932-7
8. Sun NZ, Brezinski EA, Berliner J, Haemel A, Connolly MK, Gensler L, et al. Updates in adult-onset Still disease: Atypical cutaneous manifestations and associations with delayed malignancy Presented at the Medical Dermatology Society Meeting, Denver, CO, March 20, 2014. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(2):294-303
9. Kikuchi N, Satoh M, Ohtsuka M, Yamamoto T. Persistent pruritic papules and plaques associated with adult-onset Still's disease: Report of six cases. *J Dermatol.* 2014;41(5):407-10
10. Sfriso P, Priori R, Valesini G, et al. Adult-onset Still's disease: an Italian multicentre retrospective observational study of manifestations and treatments in 245 patients. *Clin Rheumatol.* 2016;35(7):1683-1689