

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Enfermedad de Still: una perspectiva histórica y una revisión actual

Antonio Iglesias¹, Uriel Panqueva², Carlos Toro³, Jimi Mejía⁴, Federico Rondón⁵, José Félix Restrepo⁶, Luis Alberto Ramírez⁷

A la memoria de Antonio Reginato por ser uno de los líderes en el estudio de la enfermedad de Still del adulto.

Resumen

La enfermedad de Still es una enfermedad sistémica rara, de etiología desconocida, que se caracteriza por picos febriles, rash evanescente color salmón, artritis, que se puede asociar con odinofagia, hepatoesplenomegalia y linfadenopatías. Se encuentra menos frecuente el compromiso ocular, pulmonar, cardiaco, renal y del sistema nervioso central. Dentro de los paraclínicos encontramos manifestaciones inespecíficas como leucocitosis marcada, elevación de transaminasas y de reactantes de fase aguda como la PCR, VSG y ferritina. Si bien es un diagnóstico de exclusión y hace parte del diagnóstico diferencial de muchas patologías, han surgido más de seis grupos de criterios que nos permiten acercarnos a un diagnóstico más preciso.

El siguiente artículo se basó en una revisión de la información encontrada en PubMed, MED-

LINE, LILACS, de artículos en idioma español e inglés desde el año 1950, sobre epidemiología, patogenia, manifestaciones clínicas y paraclínicas, criterios diagnósticos y tratamiento de la enfermedad de Still.

Palabras clave: enfermedad de Still, artritis idiopática juvenil, síndrome de Still-Chauffard.

Summary

Still's disease is a rare systemic disorder of unknown etiology, characterized by high spiking fever, evanescent salmon-colored rash, arthritis, which can be associated with odynophagia, hepatosplenomegaly and lymphadenopathies. It is less frequent the involvement of eyes, lungs, heart, renal, and central nervous system. The laboratory show unspecific finding such as marked leukocytosis, elevated transaminases, and acute phase reactants such as CRP, ESR and ferritin. Although it is considered as a diagnostic of exclusion and must be included in the differential diagnosis of several pathologies, there are more than six sets criteria that allow us to approach a more accurate diagnosis.

1 Profesor Titular, Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia.

2 Residente Reumatología, Universidad Nacional de Colombia.

3 Residente Reumatología, Universidad Nacional de Colombia.

4 Residente Reumatología, Universidad Nacional de Colombia.

5 Profesor Asociado, Jefe de la sección de Reumatología, Universidad Nacional de Colombia.

6 Profesor Titular, Director del Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

7 Profesor Titular, Jefe de la Sección de Reumatología, Universidad de Antioquia. Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia.

Recibido para publicación: junio 20 de 2008.

Aceptado en forma revisada: agosto 29 de 2008.

This paper was based on a review of the information found in PubMed, MEDLINE, LILACS articles in English and Spanish since 1950 on the epidemiology, pathogenesis, clinical and paraclinical manifestations, diagnostic criteria, and treatment of still disease.

Key words: adult-onset Still's disease, systemic juvenile idiopathic arthritis, Still-Chauffard syndrome.

Introducción

La enfermedad Still del niño y del adulto es una enfermedad de tipo inflamatorio sistémico, de causa desconocida y patogenia aún no clara que se manifiesta clínicamente por picos febriles, artritis y artralgiás, erupción máculo-papular evanescente asociada al pico febril, aunque no necesariamente de presentación simultánea. Se presentan frecuentemente linfadenopatías, serositis, odinofagia, hepatoesplenomegalia y otras poco comunes que se salen de las descripciones clásicas. No existe una prueba de laboratorio patognomónica, pero se encuentra frecuentemente leucocitosis importante con neutrofilia, trombocitosis y anemia con incremento de los reactantes de fase aguda, que en últimas son sólo la manifestación paraclínica de la respuesta inflamatoria sistémica asociada. Cuando se tiene un alto índice de sospecha, las determinaciones de los niveles de ferritina y ferritina glicosilada pueden ayudar diagnóstico.

Si bien se tiene claro que el diagnóstico de la enfermedad de Still del adulto (ESA) es un diagnóstico de exclusión, han surgido a través de la corta historia de esta enfermedad múltiples criterios diagnósticos, algunos de ellos con buena sensibilidad y especificidad como los de Yamaguchi, que permiten realizar un diagnóstico más certero. Desde las primeras descripciones realizadas inicialmente por los especialistas en pediatría, se da cuenta que esta enfermedad es de difícil diagnóstico y que si bien no es frecuente, se encuentra dentro del diagnóstico diferencial de múltiples patologías.

Historia

La artritis idiopática juvenil (AIJ) fue descrita en 1864 por Cornil, de acuerdo al análisis histórico que realiza John J. Calabro en la octava edición del libro de

Hollander y MacCarty¹. Cornil, además de realizar la descripción clínica, intentó clasificar la enfermedad en varios subgrupos¹.

En 1890, Diamentberger puntualizó que la AIJ se iniciaba en forma aguda y con fiebre alta¹. Además, fue el primero en demostrar los problemas del crecimiento y la presencia de brotes y remisiones típicas de la AIJ. En 1887, George Frederick Still², pediatra inglés, al estudiar 22 niños con AIJ (incluso con autopsia en tres casos), observó que estos pacientes tenían algunas diferencias con la AR del adulto, ya que comprometían más las grandes articulaciones que las pequeñas y que además, el cuadro se acompañaba de fiebre alta, linfadenopatías, esplenomegalia, hepatomegalia y pericarditis. Posteriormente esta forma de artritis se describió en el adulto y se denominó el síndrome de Still-Chauffard^{1,3}. En 1967, Schlesinger y cols.⁴, luego de estudiar 100 pacientes con esta enfermedad, decidieron denominarla como enfermedad de Still, en honor de la persona que realizó la primera descripción. Este nombre tuvo bastante acogida. Seis años después, en el artículo de Bywatersen sobre la enfermedad de Still en *Annals of Rheumatic Diseases* se continuó con la denominación de enfermedad de Still⁵. Con la autoridad de este autor en su época, se logró que el nombre de esta enfermedad trascendiera incluso en los adultos, denominando como enfermedad de Still del Adulto (ESA), por la presencia de un cuadro sistémico similar al observado en niños.

Los primeros criterios para su diagnóstico los realizan Goldman, Beard y Casey⁶ en 1980, quienes, para clasificar la enfermedad en el adulto, proponen los criterios diagnósticos de la enfermedad en el niño; a partir de esta fecha, se establecen otros criterios como los propuestos por Calabro y Londino en 1986⁷, Reginato y cols.⁸ en 1987, Cush y cols. en 1987, Kahn y Delaire en 1991⁹ y Yamaguchi, Ohta y cols. en 1992¹⁰ en el Japón. Estos últimos autores al publicar su serie de 228 pacientes que es considerada la serie más grande del mundo, resaltando la importancia de los valores de ferritina. En 1994 Van Reeth y cols.¹¹ asociaron los niveles altos de ferritina e isoferritina en el diagnóstico de la ESA. Vignes y cols.¹², en el 2000, demuestran que los niveles altos de ferritina, con un porcentaje de glicosilación menor al 20%, son el hallazgo más útil para el diagnóstico de la ESA y pueden ayudar además en el diagnóstico diferencial de las FOD.

Etiología

La etiología de la ESA no es completamente clara, pero una asociación entre factores genéticos, ambientales y neurosicológicos puede afectar sus manifestaciones y su pronóstico. No se ha podido demostrar un agente etiológico como causa de la enfermedad, pero se infiere por las características y la sintomatología tipo B como fiebre, odinofagia, astenia, que pueda asociarse a un agente infeccioso, siendo algunas de las manifestaciones sistémicas de la ESA reminiscentes de alguna etiología viral. Los agentes infecciosos sugeridos que pueden desencadenar esta enfermedad en un paciente genéticamente predispuesto incluyen al parvovirus B19¹³, mycoplasma pneumoniae¹⁴, rubeola, virus ECHO, herpes virus 6, virus parainfluenza, virus Epstein-Barr, citomegalovirus y yersinia enterocolitica, entre otros^{15,16}.

Inmunogenética

A pesar de información en la que se sugiere alguna relación entre la ESA y haplotipos específicos del HLA (del inglés, Human Leukocyte Antigen), como el DR2, DR4, DR5, DR7, B8 y B35, estos hallazgos no son completamente conclusivos. La baja prevalencia de la enfermedad contribuye a un menor entendimiento de la misma¹⁷. Un grupo de trabajo encontró un incremento de la frecuencia del loci Cw4 y Bw35, este último relacionado con una enfermedad más limitada, menos activa, por lo que podría ser interpretado como marcador de buen pronóstico¹⁸.

Patogénesis

Desde la década de los 50 se realizaron las primeras descripciones de la repercusión de la enfermedad de Still en el sistema hematopoyético¹⁹. Actualmente los hallazgos hematológicos reportados son similares a los referidos 60 años atrás: presencia de leucocitosis, neutrofilia y en la médula ósea hiperplasia granulocítica, histiocitosis con hemofagocitosis reactiva²⁰.

Participación de células T. La biopsia de las linfadenopatías de los pacientes con ESA evidencian hiperplasia paracortical que da evidencia indirecta del papel de las células T en esta enfermedad²¹, el estudio inmunohistológico de estos nódulos linfáticos muestra predominio de células T ayudadoras²². Estas células T se dividen de acuerdo a su perfil de linfocinas (Figura 1),

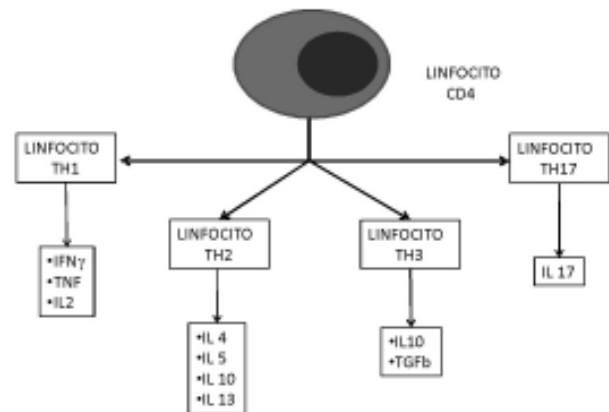


Figura 1. Subgrupos funcionales de Células ayudadoras.

en TH1 que se caracterizan por producir $\text{INF}\gamma$ e IL-2 que van a mediar la respuesta inmune celular; TH2 que van a producir IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 que mediarán la respuesta humoral y otras subpoblaciones de células T denominadas TH3, TH0 y TH17 las cuales en el momento no tienen una relación patogénica directa en esta enfermedad^{23,24}. En un estudio se encontró que los pacientes con ESA tenían un predominio de células CD4 con un perfil de expresión de citoquinas TH2 (IL-10, IL-13 e IL-4)²⁵, mientras que otros estudios han encontrado un perfil de citoquinas predominantemente TH1²⁶⁻²⁸.

Citoquinas. En los pacientes con ESA activa encontramos un desbalance entre las células TH1-TH2. A pesar de encontrarse un incremento en la concentración de citoquinas TH2 (IL-4, IL-5 y IL-10) se observa un predominio de las citoquinas TH1 (IL-2, $\text{INF}\gamma$ y TNF)²⁸ y de IL-6, IL-8 e IL-18²⁹. En últimas se encuentra un predominio de interleuquinas pro-inflamatorias (Figura 2).

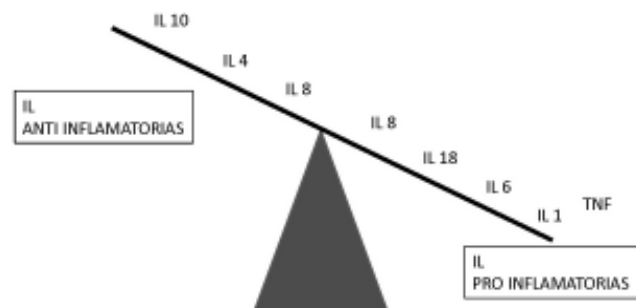


Figura 2. Balance de interleuquinas en ESA

Interleuquina 6. En la AIJ se encuentran niveles elevados de IL-6 tanto en pacientes con artritis de inicio sistémico (Still) como en pacientes de inicio poliarticular. El bloqueo del receptor de esta interleuquina ha mostrado una mejoría importante en pacientes pediátricos³⁰. Esta interleuquina se encuentra implicada en el incremento de los reactantes de fase aguda incluyendo la ferritina y se ha relacionado con el incremento de la actividad en pacientes con ESA³¹.

Interleuquina 8. Es una citoquina de naturaleza proinflamatoria. Su síntesis se realiza principalmente en macrófagos y células endoteliales. Es un potente factor quimiotáctico para neutrófilos regulando la producción de proteínas de adhesión y amplificando la respuesta inflamatoria local³². La IL-8 también estimula la migración de monocitos que se encuentra en la sangre periférica hasta el tejido sinovial a través de los epitelios³³, lo cual tiene una clara asociación con el daño articular. Su presencia en pacientes con compromiso articular crónico, más que en aquellos con curso monocíclico, sugiere que puede jugar un papel en la perpetuación de la inflamación. Lo que no queda claro aún es que a pesar de este indicio, la IL-8 también posee un efecto antiinflamatorio dependiendo del momento en que participe de la respuesta inmune, por lo que su verdadero papel en esta enfermedad aún es difícil de precisar.

Interleuquina 18. Esta interleuquina hace parte de la superfamilia de IL-1. Producida por los macrófagos, es capaz de inducir una respuesta de tipo TH1 a través de la estimulación de células T y de células Natural Killers para la producción de IFN γ . Es importante en la diferenciación de linfocitos CD4 en TH1. En los pacientes con ESA se ha encontrado una elevación abrupta de la IL-18 durante los picos febriles, episodios de erupción y/o artritis que retornan a lo normal después del tratamiento con corticoides³⁴. También se ha encontrado que sus niveles disminuyen con el tratamiento y se correlacionan con la disminución de la actividad clínica. Teniendo en cuenta que la IL-18 es producida por los macrófagos y que las células de Kupffer son su representación en el hígado, estas producirían lesión hepática a través de los linfocitos CD8 y las células Natural Killers³⁵, sugiriendo que los niveles de IL-18 se correlacionan con la severidad del compromiso hepático, aunque los datos histológicos no respaldan completamente esta afirmación³⁶.

Factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF). Juega un papel importante en la regulación, producción y función del linaje monocito/macrófago; su sobreexpresión causa una activación de todo el sistema retículo-endotelial, incluyendo macrófagos, los cuales van a producir IL-6, IFN γ y TNF en estos pacientes³⁷.

Factor inhibitorio de la migración de macrófagos (MIF). Es una citoquina con una amplia actividad proinflamatoria, regulando una amplia gama de moléculas como IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, TNF α , IFN γ , óxido nítrico (NO) y prostaglandina E2 (PGE2). Además de ser un factor activador de linfocitos, parece desempeñar un papel importante en la respuesta inmune innata³⁸. En la ESA se ha correlacionado en forma significativa con la severidad y actividad de la enfermedad, con posibilidades de convertirse en un buen marcador de evaluación y monitorización de la enfermedad³⁹.

Interleuquina 1. El mayor productor de IL-1 es el macrófago; junto con la IL-6 son las típicas citoquinas pleiotrópicas, siendo una de las moléculas proinflamatorias más potentes y afectando la función de casi todos los tipos celulares⁴⁰.

El inflamosoma es un complejo macromolecular, se encuentra en células del sistema monocítico macrófago y granulocitos neutrofilos, y es la piedra angular del sistema inmune innato. Este complejo activado lleva a la producción de caspasa 1, enzima necesaria para el paso de pro IL-1 β a IL 1 β ⁴¹ (Figura 3). La artritis idiopática juvenil es considerada actualmente como una enfermedad autoinflamatoria más que una enfermedad autoinmune⁴², donde se ha podido documentar que las células mononucleares de sangre periférica producen

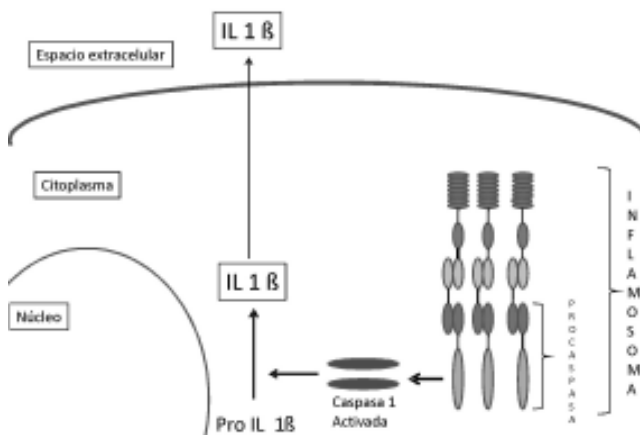


Figura 3. Activación del inflamosoma.

una cantidad excesiva de IL-1 β , sin que se pueda documentar mutación alguna que afecte la regulación de la IL-1 β , por lo cual se podría pensar que podría estar implicado el inflamósoma⁴³. Esta enfermedad presenta muchas similitudes con su homólogo en los adultos (ESA), donde se encuentra como principal característica una elevación de la IL-18, pero que llamativamente tiende a mejorar dramáticamente con anakinra, un antagonista del receptor de IL 1(IL-1Ra); a pesar de esta mejoría se observa cómo persisten elevados los niveles de IL-18, reforzando la idea de un papel importante de la IL-1 β en esta enfermedad⁴⁴.

Epidemiología

No hay consenso en la incidencia y prevalencia de la enfermedad en diferentes poblaciones, pero en la serie francesa la incidencia estimada fue de 0,16 por 100.000 habitantes⁴⁵. Se ha considerado que afecta en la misma proporción tanto a hombres como a mujeres, pero las series publicadas después de los años 80 muestran un predominio del género femenino. Aunque su presentación se puede dar a cualquier edad, en general se inicia antes de los 35 años, con una distribución bimodal como lo muestra la serie francesa, pero que no se cumple en todas las series; así, el informe japonés mostró que el 50% de los pacientes eran mayores de 40 años⁴⁶.

Aspectos clínicos

Cuatro patrones de la enfermedad han sido descritos: sistémica monocíclica, articular crónica monocíclica, sistémica policíclica y articular crónica policíclica⁴⁷.

Inicio de la enfermedad

El comienzo de la enfermedad generalmente es precedido por dolor de garganta en el 70% de los pacientes que puede asociarse a síntomas constitucionales como mialgias severas, artralgias, cansancio, astenia, anorexia, náuseas y pérdida de peso en el 50% a 60% de los pacientes.

Fiebre. Se presenta en un solo pico durante el día, es decir monocotidiana, suele ser mayor de 39°C (102,2°F), de dos a cuatro horas de duración, con intervalos afebriles, más acentuada al inicio de la enfermedad y se suele acompañar de un brote máculo-papular, de color rosado o salmón. Durante el acmé febril suelen presentarse mialgias, artralgias, cefalea y en ocasiones serositis. En algunos

pacientes la fiebre puede presentarse en dos picos febriles y en una minoría es intermitente⁴⁸. La fiebre se presenta a la misma hora del día, generalmente en las últimas horas de la tarde o en las primeras horas de la noche⁴⁹. Este ritmo circadiano de la fiebre es uno de los criterios mayores para pensar en la ESA.

Brote evanescente. El brote se observa en el 92% de los casos de la ESA y hace parte de los criterios mayores de la enfermedad. Es un brote evanescente, morbiliforme, eritematoso, que se que presenta en el tronco, en las superficies extensoras de los miembros y en el cuello; clásicamente aparece durante los períodos febriles⁴⁸ (Figura 4). Puede presentarse el fenómeno de Koebener, el cual es la aparición de una lesión cutánea en una zona previamente lesionada, así como dermatografismo, prurito y urticaria⁵⁰.

Artralgias/Artritis. La artritis al inicio suele ser oligoarticular, migratoria y posteriormente aditiva. Puede comprometer grandes y pequeñas articulaciones, especialmente en aquellos casos en que la enfermedad se hace persistente. Si la artritis se hace crónica (más de seis meses), se produce un daño estructural que compromete en forma importante el tarso, el carpo, la columna cervical y las articulaciones interfalángicas proximales⁵¹.

El estudio del líquido sinovial revela la presencia de marcada leucocitosis, con un rango de 3.000-40.000/cc con predominio de neutrófilos y disminución del complemento. Los estudios de histopatología demuestran una sinovitis crónica inespecífica, con



Figura 4. Paciente con brote eritematoso, evanescente y enfermedad de Still.

proliferación de la sinovial e infiltración de linfocitos y células plasmáticas⁵².

Compromiso del sistema retículo endotelial. El compromiso del sistema retículo-endotelial es muy frecuente en la ESA. Las adenomegalias se observan en el 65% de los pacientes y se localizan en las regiones cervical, axilar, epitrocLEAR e inguinal. Los ganglios mesentéricos y paraaórticos también pueden estar comprometidos y son descubiertos durante la evaluación diagnóstica. Cuando los ganglios linfáticos son únicos, es mejor realizar biopsia del ganglio. En aquellos casos, en los que se ha practicado biopsia de los ganglios linfáticos, se puede observar una hiperplasia reactiva o linfadenitis y en algunos se han descrito síndrome de Kikuchi o linfadenitis necrotizante en pacientes con ESA⁵³.

Se encuentra hepatomegalia y esplenomegalia en el 40% de los casos. Este compromiso se suele observar desde el inicio de la enfermedad, lo que refleja la gran actividad inflamatoria de estos órganos por infiltración tisular de las células mononucleares y producción de citoquinas. La elevación de las enzimas hepáticas es secundaria al daño hepatocelular y cuando se asocia a incremento de los niveles de bilirrubinas sugiere daño hepático severo, por lo cual se requieren dosis altas de esteroides. La biopsia hepática muestra la presencia de infiltrados mononucleares (linfocitos y células plasmáticas) e hiperplasia de células de Kupffer⁵⁴. Este compromiso hepático puede estar también asociado al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINES)⁵⁵. También se ha descrito ocasionalmente cuadros de hepatitis aguda con falla hepática que han requerido trasplante hepático⁵⁶.

Serositis. Pueden ocurrir al inicio de la enfermedad, por esto en aquellos pacientes con síndrome febril y serositis se debe plantear la ESA como uno de los diagnósticos diferenciales.

Dentro del compromiso de serosas, la pericarditis se puede presentar en el 30% de los pacientes con un líquido pericárdico de tipo exudativo⁵⁷. El tratamiento en estos casos es el drenaje quirúrgico y dosis altas de esteroides⁵⁸. El derrame pleural suele presentarse en el 40% de los pacientes y generalmente es bilateral⁵⁹.

Otras manifestaciones clínicas poco frecuentes

Compromiso pulmonar. La neumonitis se presenta en el 20% de los pacientes, con un infiltrado alveolar e

intersticial, bilateral, que puede ser transitorio, pero que en algunos casos puede progresar y ocasionar un síndrome de dificultad respiratoria del adulto⁶⁰. Excepcionalmente el compromiso pulmonar puede ser crónico y ocasionar una enfermedad pulmonar de tipo restrictivo⁶¹. En estos pacientes se ha utilizado tratamiento a base de esteroides, inmunoglobulina intravenosa, ciclofosfamida y azatioprina. Recientemente el grupo de Reumatología de la Universidad de Antioquia describió un paciente con neumonía intersticial usual en un paciente con AOSD en el cual el debut de la enfermedad se dio por la afección pulmonar⁶².

Compromiso abdominal. El dolor abdominal se observa en el 30% de los casos, puede tener una etiología diversa que incluye la peritonitis serosa, adenitis mesentérica, distensión hepática, esplénica o ser secundaria a una obstrucción del intestino delgado. El compromiso renal en estos pacientes es raro y se presenta como proteinuria, en pocos pacientes se ha descrito síndrome nefrótico^{63,64}.

Laboratorio

Los datos de laboratorio que se observan en la ESA y que ayudan al diagnóstico se asocian a la intensidad de la actividad sistémica y al incremento de las diferentes citoquinas.

Compromiso hematológico. La mayoría de los pacientes con ESA tienen leucocitosis neutrofílica y el recuento oscila entre 12.500 y 40.000 cel/mm y en ocasiones se presenta una reacción leucemoide, reacción leucocitoblástica transitoria. La leucopenia es rara y se presenta en algunos casos graves, pero si esta persiste se debe investigar una leucemia, linfoma o un síndrome de Kikuchi⁶⁵. El examen de la médula ósea nos mostrará una hiperplasia granulocítica⁶⁶.

El compromiso de la línea roja y plaquetas está dado por anemia normocítica-normocrómica relacionado con el proceso inflamatorio crónico, con anemia hemolítica coombs negativo y por deficiencia de glucosa fosfato deshidrogenasa asociadas, en otros casos. La trombocitopenia es generalmente transitoria y generalmente los pacientes se presentan con trombocitosis como manifestación de la respuesta inflamatoria. Los trastornos de la coagulación son poco frecuentes.

Casi todos los pacientes tienen un incremento de la sedimentación globular, proteína C reactiva, amiloide sérico, hipercomplementemia, haptoglobina y ferritina.

Esta última es la que mayor utilidad tiene en el diagnóstico de ESA y aunque es poco específica, los niveles mayores de 1000 ng/ml o más de cinco veces su valor normal sugieren el diagnóstico con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 46%. Es importante tener presente la heterogeneidad de la molécula de ferritina (isoformas), siendo la isoforma glicoproteína ácida - α 1 la más útil para el diagnóstico; una ferritina glicosilada por debajo del 20% muestra una sensibilidad del 93%, pero su especificidad sigue siendo baja: del 43%⁶⁷⁻⁶⁹. En el grupo de Reumatología de la Universidad de Antioquia en un estudio prospectivo de Still juvenil, el 93,4% de los pacientes presentaron niveles elevados de ferritina y de estos, el 78,5% tenían valores de ferritina sérica cinco veces por encima del valor normal⁷⁰.

Otras alteraciones de laboratorio que suelen presentarse son la hipoalbuminemia en el 76% y la hipergamaglobulinemia en el 50% de los pacientes. Son enfermedades seronegativas para anticuerpos antinucleares y el factor reumatoide.

En Colombia, en la serie de la Universidad de Antioquia, la sedimentación estuvo elevada en 9; leucocitosis en 7 con neutrofilia en 8; trombocitosis en 7 al igual que hipergamaglobulinemia; ANAS negativo en 8 y positivo en 1; factor reumatoide negativo en 8 y positivo en 2 (1:80) y proteína C reactiva en 6⁷¹.

Cambios radiológicos. Durante las fases iniciales de la enfermedad, los estudios radiológicos no ayudan a

establecer el diagnóstico, pueden ser normales u observarse edema de tejidos blandos, leve desmineralización periarticular o efusión articular. En el 41% de los pacientes se puede encontrar una reducción del espacio intercarpiano, carpometacarpiano y anquilosis pericarpiana, en interfalángicas distales, intercarpiana y columna cervical⁷². A nivel del carpo, se encuentra compromiso especialmente del hueso grande y ganchoso (Figura 5).

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la ESA es bastante amplio, si bien es importante descartar patologías de origen neoplásico, principalmente de origen hematopoyético, así como enfermedades infecciosas de diferente origen, dentro de las cuales son de destacar algunas de origen viral como VIH, hepatitis, rubeola, citomegalovirus, Epstein-Barr, Coxsackie, otras enfermedades inflamatorias sistémicas granulomatosas como la sarcoidosis y finalmente otras patologías de origen autoinmune que pueden presentar un cuadro clínico similar como las vasculitis, dermatomiositis, espondiloartropatías, lupus, síndrome de Schnitzler y el síndrome de Kikuchi, entre otras.

Criterios diagnósticos

Se han establecido diferentes grupos de criterios para la enfermedad de Still. Cush y colaboradores publicaron en

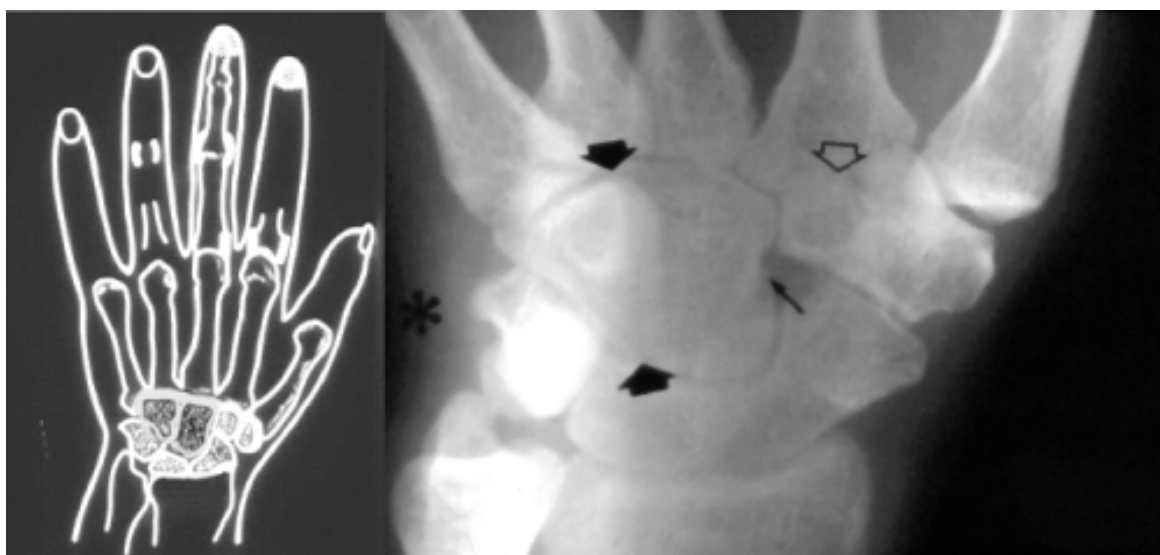


Figura 5. Compromiso del hueso grande y ganchoso en la enfermedad de Still.

1987 el primer grupo de criterios. En 1992 son publicados los criterios de Yamaguchi, los cuales mostraron una sensibilidad alta del 92% y especificidad del 80%, donde se destaca que es un diagnóstico de exclusión por la necesidad de evaluar y descartar primero otras patologías.

Criterios de Yamaguchi⁷³:

1. Criterios mayores:

- Artralgias con duración mayor de dos semanas.
- Fiebre mayor de 39°, intermitente, mayor de una semana.
- “Rash” o brote típico.
- Conteo de leucocitos mayor de 10 mil (> 80% de polimorfonucleares).

2. Criterios menores:

- Disfagia.
- Linfadenopatías y/o esplenomegalia.
- Anormalidades en el perfil de función hepática.
- ANAS y Factor reumatoide negativos.

El diagnóstico por criterios de Yamaguchi requiere:

- Excluir infección.
- Excluir malignidad.
- Excluir enfermedad reumática.
- Cumplir cinco criterios (al menos dos deben ser criterios mayores).

Fautrel y colaboradores, en el año 2001, publican otra serie de criterios donde se tienen en cuenta los niveles de ferritina y ferritina glicosilada, con una sensibilidad del 80,6% y una especificidad del 98,5%, por lo cual son los recomendados actualmente.

1. Criterios Mayores:

- Fiebre en picos mayor de 39°.
- Artralgias.
- Eritema transitorio.
- Faringitis.
- Polimorfonucleares mayores del 80%.
- Ferritina glicosilada menor del 20%.

2. Criterios menores:

- Brote máculo-papular
- Leucocitos mayores de 10 x 10⁹/L.

El diagnóstico se hace por la presencia de cuatro criterios mayores o tres criterios mayores más dos menores.

Tratamiento

Los AINES se encuentran dentro de los primeros medicamentos convencionales usados para el tratamiento de la ESA, pero su baja eficacia como monoterapia ha sido demostrada en los diferentes estudios, requiriendo en la mayor parte de los pacientes el uso de corticosteroides a dosis de 0,5 a 1 mg/k/día de prednisolona incluso en casos refractarios el uso de metilprednisolona o dexametasona intravenosa ha sido exitoso. A pesar de mejorar los síntomas sistémicos y articulares, no han logrado modificar la progresión el daño radiológico en las formas articulares crónicas⁷⁴.

El uso de medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad es necesario en pacientes que no mejoran con el tratamiento con esteroides y en quienes continúan con progresión del daño radiológico; también se utilizan como ahorradores de corticoides⁷⁵. Teniendo en cuenta la baja incidencia de la enfermedad, la realización de estudios clínicos controlados es difícil, por lo cual las recomendaciones de tratamiento se basan en estudios de tipo retrospectivos. En el estudio de Fautrel, el uso de metotrexate en pacientes que no respondieron a corticoides, o que desarrollaron efectos adversos graves, permitió que 69% alcanzaran remisión completa y 42% fueran capaces de permanecer libres de síntomas⁷⁶. Aparte del metotrexate otros DMARDs como ciclosporina, hidroxiclороquina, penicilamina, azatioprina y leflunomida han sido usados con eficacia variable⁷⁷.

Actualmente los modificadores de la enfermedad de origen biológico tienen su lugar en el tratamiento de ESA cuando no hay respuesta con el tratamiento de primera línea: AINES, prednisona y metotrexate. El Infliximab y el Etanercept han mostrado su utilidad mejorando la respuesta clínica en pacientes con una forma sistémica de la enfermedad, así como en pacientes con una forma poliarticular, y han sido de utilidad en muchos casos refractarios⁷⁸.

Anakinra es una forma recombinante del antagonista del receptor de la interleucina-1, que ha mostrado una respuesta favorable en algunos casos refractarios a la terapia con esteroides, metotrexate y anti TNF; a pesar de esto, faltan estudios que solidifiquen la evidencia existente⁷⁸.

La ESA es una enfermedad sistémica, inflamatoria, de baja frecuencia, que se presenta como un cuadro febril asociado a poliartalgias o poliartrosis, brote característico y múltiples manifestaciones sistémicas y de laboratorio, por lo cual es necesario realizar una adecuada historia clínica, realizar un buen diagnóstico diferencial

y establecer si tiene suficientes criterios para el diagnóstico para iniciar un tratamiento adecuado que mejore no solo la calidad de vida del paciente sino probablemente su pronóstico.

Referencias

- Calabro JJ. Juvenil rheumatoid arthritis. In Hollander, DJ Mc Carty Jr (Eds): *Arthritis and allied conditions*. 8 Ed. Philadelphia, Lea & Feiber 1972: 387.
- Still GF. On a form of chronic joint disease in children. *Clin Orthop Relat Res* 1990; 259: 4-10.
- Barkin RE. The clinical course of juvenile rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis* 1952; 3: 19-20.
- Schlesinger BE, Forsyth CC, White RHR, Smellie JM, Stroud CE. Observations on the clinical course and treatment of 100 cases of Still's disease. *Arch Dis Child* 1967; 36: 65-75.
- Bywaters EG, Heberden. Categorization in medicine: a survey of Still's disease. *Ann Rheum Dis* 1967; 26: 185-193.
- Goldman JA, Beard MR, Casey HL. Acute febrile juvenile rheumatoid arthritis in adults: cause of polyarthritis and fever. *South Med J* 1980; 73: 555-563.
- Calabro JJ, Londino AV. Adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 1986; 13: 827-828.
- Reginato AJ, Schumacher HS, Baker DG. Adult onset Still's disease: experience in 23 patients and literature review emphasis on organ failure. *Sem Arthritis Rheum* 1987; 17: 39-57.
- Kahn MF, Delaire M. *Maladie de Still's de L'adulte*. En: Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC. *Les Maladies systémiques*. 3 edition. Paris. Medicine Science Flammarion 1991: 232-238.
- Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T. Preliminary criteria for classification in adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992; 23: 395-497.
- Van Reeth C, Le Moel G, Lasne Y, Revenant MC, Agneray J, Kahn MF, et al. Serum ferritin and iso-ferritins are tools for diagnosis of active adult Still's disease. *J Rheumatol* 1994; 21: 890-895.
- Vignes S, Le Moel G, Fautrel B, Wechsler B, Godeau P, Piette JC. Percentage of Glycosylated serum ferritin remains low throughout the course of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 347-350.
- Pouchot J, Quakil H, Debin ML, Vinceneux P. Adult Still's disease associated with acute human parvovirus B19 infection. *Lancet* 1993; 341: 1280-1281.
- Perez C, Artola V. Adult Still's disease associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 105-106.
- Colebunders R, Stevens WJ, Vanagt E, Snoeck J. Adult Still's disease caused by *Yersinia enterocolitica* infection. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1880-1882.
- Efthimiou P, Kontzias A, Ward CM, Odgen NC. Adult-onset Still's disease: can recent advances in our understanding of its pathogenesis lead to targeted therapy? *Nat Clin Pract Rheum* 2007; 3: 328-335.
- Joung CI, Lee HS, Lee SW, Kim CG, Song YH, Jun JB, et al. Association between HLA-DRB1 and clinical features of adult onset Still's disease in Korea. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 489-492.
- Terkeltaub R, Esdaile JM, Decary F, Harth M. HLA-Bw35 and prognosis in adult Still's disease. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 1469-1472.
- Schlesinger B, Cathie IA. Effect of Still's disease on the haemopoietic system. *Ann Rheum Dis* 1951; 10: 412-415.
- 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.
- Valente RM, Banks PM, Conn DL. Characterization of lymph node histology in adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 1989; 16: 349-354.
- Reichert LJM, Keuning JJ, Van Beek M, Van Rijthoven AW. Lymph node histology simulating T-cell lymphoma in adult-onset Still's disease. *Ann Hematol* 1992; 65: 53-54.
- M Schwenk, U Sack, C Esser, R Klein. Diagnostic relevance of the determination of lymphocyte subpopulations in environmental medicine. *Int J Hyg Environ Health* 2007; 210: 177-198.
- De Carli M, D'Elios MM, Zancuoghi G, Romagnani S, Del Prete G. Human Th1 and Th2 cells: functional properties, regulation of development and role in autoimmunity. *Autoimmunity* 1994; 18: 301-308.
- Osamu Saiki, Hiroshi Uda, Norihiko N, Takashi M, Toru M. Adult Still's disease reflects a Th2 rather than a Th1 cytokine profile. *Clinical Immunology* 2004; 112: 120-125.
- Chen DY, Lan JL, Lin FJ, Hsieh TY, Wen MC. Predominance of Th1 cytokine in peripheral blood and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1300-1306.
- Carter LL, Dutton RW. Type 1 and type 2: a fundamental dichotomy for all T-cell subsets. *Curr Opin Immunol* 1996; 8: 336-342.
- Chen DY, Lan JL, Lin FJ, Hsieh TY. Proinflammatory cytokine profiles in sera and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2004; 31: 2189-2198.
- Hoshino T, Ohta A, Nakao M, Kawamoto M, Kikuchi M, Inoue Y, et al. Elevated serum interleukin 6, interferon-gamma, and tumor necrosis factor-alpha levels in patients with adult Still's disease. *J Rheumatol* 1998; 25: 396-398.
- Woo P, Wilkinson N, Prieur AM, Southwood T, Leone V, Livermore P, et al. Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: 1281-1288.
- Schenberg MA, Chapira E, Fernandes ML, Hubscher O. Interleukin 6: A possible marker of disease activity in adult Still's disease. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 653-655.
- Baggiolini M, Clark-Lewis I. Interleukin-8, a chemotactic and inflammatory cytokine. *FEBS Lett* 1992; 307: 97-101.
- Koch AE, Kunkel SL, Burrows JC, Evanoff HL, Haines GK, Pope RM, et al. Synovial tissue macrophage as a source of the chemotactic cytokine IL-8. *J Immunol* 1991; 147: 2187-2195.
- Kawashima M, Yamamura M, Taniai M, et al. Levels of interleukin-18 and its binding inhibitors in the blood circulation of patients with adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 2001; 44(3): 550-560.
- Tsutsui H, Matsui K, Okamura H, Nakanishi K. Pathophysiological roles of interleukin-18 in inflammatory liver diseases. *Immunol Rev* 2000; 174: 192-209.
- Petros E, Sharon G. Pathogenesis and Management of Adult-Onset Still's Disease. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36: 144-152.
- Matsui K, Tsuchida T, Hiroishi K, Tominaga K, Hayashi N, Hada T, et al. High serum level of macrophage-colony

- stimulating factor (M-CSF) in adult-onset Still's disease. *Rheumatology* 1999; 38: 477-478.
38. Calandra T, Roger T. Macrophage migration inhibitory factor: a regulator of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 791-800.
 39. Zou YK, Lu JL, Li SJ, Zeng T, Wang XD, Bao CD, et al. The levels of macrophage migration inhibitory factor as an indicator of disease activity and severity in adult-onset Still's disease. *Clinical Biochemistry* 2008; 41: 519-524.
 40. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996; 87: 2095-2147.
 41. Petrilli V, Dostert C, Muruve D, Tschopp J. The inflammasome: a danger sensing complex triggering innate immunity. *Current Opinion in Immunology* 2007; 19: 615-622.
 42. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med* 2006; 3: 1242-1248.
 43. Church LD, Cook G, McDermott MF. Primer: inflammasomes and interleukin 1b in inflammatory disorders. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4: 34-42.
 44. Fitzgerald AA, Leclercq SA, Yan A, Homik JE, Dinarello CA. Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1794-1803.
 45. Magadur-Joly G, Billaud E, Barrier JH, Penneç YL, Masson C, Renou P, et al. Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 587-590.
 46. Wakai K, Ohta A, Tamakoshi A, Ohno Y, Kawamura T, Aoki R. Estimated prevalence and incidence of adult Still's disease: findings by a nationwide epidemiological survey in Japan. *J Epidemiol* 1997; 7: 221-225.
 47. Cush JJ, Medsger TA, Christy WC, Herbert DC, Cooperstein LA. Adult-onset Still's disease. Clinical course and outcome. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 186-194.
 48. 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.
 49. Larson EB. Adult Still's disease: recognition of a clinical syndrome and recent experience. *West J Med* 1985; 142: 665-671.
 50. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, Carette S, Décary F, Salusinsky-Sternbach M, et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70: 118-136.
 51. Uppal S.S, Al-Mutairi M, Hayat M, Abraham M, Malaviya A. Ten years of clinical experience with adult onset Still's disease: is the outcome improving? *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1055-1060.
 52. Kàdàr J, Petrovicz E. Adult-onset Still's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18: 663-676.
 53. Cousin F, Grezard P, Roth B, Balme B, Grégoire-Bardel M, Perrot H. Kikuchi disease associated with Still disease. *Int J Dermatol* 1999; 38: 464-467.
 54. 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.
 55. Andres E, Kurtz JE, Perrin AE, Pflumio F, Ruellan A, Goichot B, et al. Patients with adult Still's disease, with special focus on liver abnormalities. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 192-195.
 56. McFarlane M, Harth M, Wall WJ. Liver transplant in adult Still's disease. *J Rheumatol* 1997; 24: 2038-2041.
 57. Moder KG, Miller TD, Allen GL. Cardiac tamponade: an unusual feature of adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 1995; 22: 180-182.
 58. Najam F, Fuchs HA. Cardiac tamponade: a life-threatening complication of Still's disease. *J Clin Rheumatol* 2001; 7: 97-101.
 59. Liote H, Liote F, Lenique F. Adult-onset Still's disease revealed by a pleuropericarditis. *Eur Respir J* 1990; 3: 1064-1066.
 60. Hirohata S, Kamoshita H, Taketani, Maeda S. Adult Still's disease complicated with adult respiratory distress. *Arch Intern Med* 1986; 146: 2409-2410.
 61. Cantor JP, Pitcher WD, Hurd D. Severe restrictive pulmonary defect in a patient with adult-onset Still's disease. *Chest* 1987; 92: 939-940.
 62. Rodelo J, González LA, Velásquez MP, Vásquez G, Uribe O, Ramírez LA. Neumonía intersticial usual en enfermedad de Still del adulto. *Rev Colomb Reumatol* 2005; 12: 148-154.
 63. Bennett AN, Peterson P, Sangle S, Hangartner R, Abbs IC, Hughes GR, et al. Adult onset Still's disease and collapsing glomerulopathy: successful treatment with intravenous immunoglobulins and mycophenolate mofetil. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 795-799.
 64. Wendling D, Humbert PG, Billerey C, Fest T, Dupond JL. Adult onset Still's disease and related renal amyloidosis. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 257-259.
 65. Arlet JB, Le TH, Marinho A, Amoura Z, Wechsler B, Papo T, et al. Reactive haemophagocytic syndrome in adult onset Still's disease: report of 6 patients and review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1596-1601.
 66. 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.
 67. Fautrel B, Le Moel G, Saint-Marcoux B, Taupin P, Vignes S, Rozenberg S, et al. Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2001; 28: 322-329.
 68. Fautrel B. Ferritin levels in adult Still's disease: any sugar? *Joint Bone Spine* 2002; 69: 355-357.
 69. Akritidis N, Giannakakis Y, Sakkas L. Very high serum ferritin levels in adult-onset Still's disease. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 608-609.
 70. Prada MC, Alarcón P, Erazo R, Díaz A, Ramírez LA. Utilidad de la ferritina sérica en el diagnóstico de la artritis reumatoide juvenil tipo sistémica. *Rev Colomb Reumatol* 2004; 11: 40-45.
 71. Escalante H, Méndez F, Ramírez LA, Felipe O, Uribe O. Enfermedad de Still del adulto: Manifestaciones clínicas y de laboratorio con evaluación de la respuesta inicial al tratamiento. *Rev Colomb Reumatol* 1995; 2: 80-85.
 72. Cush JJ. Adult-onset Still's disease. *Bull Rheum Dis* 2000; 49: 1-4.
 73. 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.
 74. van de Putte LB, Wouters JM. Adult-onset Still's disease. *Bailliere's Clin Rheumatol* 1991; 5: 263-275.
 75. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 564-572.
 76. Fautrel B, Borget C, Rozenberg S, et al. Corticosteroid sparing effect of low dose methotrexate treatment in adult Still's disease. *J Rheumatol* 1999; 26: 373-378.
 77. Kontzias A, Efthimiou P. Adult-onset Still's disease: pathogenesis, clinical manifestations and therapeutic advances. *Drugs* 2008; 68: 319-337.
 78. Fautrel B, Sibilía J, Mariette X, et al. Tumour necrosis factor alpha blocking agents in refractory adult Still's disease: an observational study of 20 cases. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 262-266.