

RESUMEN

Paciente masculino de 48 años de edad con antecedente de Diabetes Mellitus tipo 2, hospitalización previa por fiebre, adenopatías y una prueba serológica falsa positiva para *Borrelia*, recibió tratamiento con antibióticos y analgésicos-antitérmicos, con mejoría inicial, siendo egresado.

Luego reaparecieron síntomas, acudió a consulta externa de hospital oncológico, exámenes complementarios revelaron: anemia severa, leucocitosis, ferritina muy elevada, VIH negativo, ecografía: hepatoesplenomegalia y biopsia de adenopatía inguinal que reportó linfadenitis reactiva, descartándose patología oncológica; su cuadro persistió durante los siguientes meses y empeoró, reingresando a centro hospitalario con: fiebre, poliartritis, odinofagia episódica, pérdida de peso, palidez cutáneo-mucosa generalizada, rash cutáneo y hepatoesplenomegalia, por lo cual es reevaluado como un caso de fiebre de origen desconocido. Por alta sospecha clínica, con criterios de Yamaguchi, excluyendo infecciones, neoplasias y otras enfermedades autoinmunes. Se llegó a la conclusión diagnóstica de Enfermedad de Still del adulto (ESA). La relevancia de este caso está determinada porque es una enfermedad, inflamatoria sistémica rara, de etiología desconocida, de diagnóstico tardío, responsable de una proporción significativa de casos de fiebre de origen desconocido, que ocasiona deterioro de calidad de vida, con complicación aguda, aunque rara, pero mortal, como es el Síndrome de activación macrófaga y secuelas musculoesqueléticas que pueden ser graves. Se presenta con más frecuencia en mujeres, edad promedio de 25 años, sin embargo este caso, se presentó en un varón de 48 años, encontrándose dentro del menos del 30% que ocurre en hombres, y del 27% que ocurre posterior a los 35 años

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Still del Adulto, Fiebre, Artritis, Exantema, Ferritina

ABSTRACT

A 48-year-old male patient with a history of Type 2 Diabetes Mellitus, previous hospitalization for fever, lymphadenopathy and a false positive serological test for *Borrelia*, received treatment with antibiotics and analgesic-antipyretics, with initial improvement, being discharged. Then symptoms reappeared, he went to the outpatient clinic of an oncology hospital, complementary tests revealed: severe anemia, leukocytosis, very high ferritin, negative HIV, ultrasound: hepatosplenomegaly and biopsy of inguinal adenopathy that reported reactive lymphadenitis, ruling out oncological pathology; His condition persisted during the following months and worsened, and he was readmitted to the hospital with: fever, polyarthritits, episodic odynophagia, weight loss, generalized skin-mucosa paleness, skin rash and hepatosplenomegaly, for which he was reassessed as a case of fever of unknown origin. Due to high clinical suspicion, with Yamaguchi criteria, excluding infections, neoplasms and other autoimmune diseases. The diagnostic conclusion of adult Still's disease (AOSD) was reached. The relevance of this case is determined because it is a rare, systemic inflammatory disease of unknown etiology, late diagnosis, responsible for a significant proportion of cases of fever of unknown origin, which causes deterioration of quality of life, with acute complication, although rare, but fatal, such as macrophage activation syndrome and musculoskeletal sequelae that can be serious. It occurs more frequently in women, with an average age of 25 years, however this case occurred in a 48-year-old man, being within the less than 30% that occurs in men, and 27% that occurs after 35 years

KEY WORDS: Still's Disease Adult-Onset, Fever, Arthritis, Exanthem, Ferritin

William
Medina-Chamaidán, DR^a
Francisco
Medina-Montoya, MD^b

^aMédico Tratante Servicio de Medicina Interna, Hospital Abel Gilbert Pontón

^bMédico General, Servicio de Emergencia, Hospital del día Mariana de Jesús

2020

DOI:
ORCID: 0000-0003-1173-888X
0000-0001-6347-6450
ISSN:

INTRODUCCIÓN

Esta patología fue descrita por primera vez en 1897, en niños, por George Still y fue considerada como epónimo de Artritis Idiopática Juvenil Sistémica-AIJS. Para 1971, Bywaters utilizó el término "Enfermedad de Still del adulto", para describir los casos referentes a dicha condición de edad, con similares características que los pediátricos, pero que no cumplían criterios de Artritis reumatoide clásica (4-21) y se la consideró una enfermedad rara. Conforme a revisiones publicadas en la década de 1980, se demostró su ocurrencia en todo el mundo, afectando predominantemente a mujeres y a los más jóvenes, tres cuartas partes de los casos estudiados, informaron que el inicio fue entre los 16 y 35 años de edad (5), con evidentes picos entre los 15-25 años y, entre 36-46, con incidencia anual de 0.16 casos por cada 100,000 personas (21).

Es una enfermedad AUTOINFLAMATORIA, etiología desconocida; considerado como un síndrome reactivo, con factores predisponentes genéticos y desencadenantes infecciosos, como numerosos virus y bacterias: Yersinia enterocolítica y Micoplasma Neumoniae (21-22) En la fisiopatología, se ha propuesto la desregulación de respuesta inmune, con alteración de producción de citocinas, como IL18, interferón gamma y TNF (relacionada con actividad de la enfermedad); así como respuesta Th17 con elevación de IL1B, IL6, IL17, IL18, IL21, IL23, las cuales están siendo consideradas como blanco terapéutico (21-22). Estas citoquinas proinflamatorias y pirógenas ejercen efectos en el hipotálamo, produciendo fiebre, con aumento de la producción calórica (escalofrío) o disminución de la misma (vasoconstricción), pero ésta rara vez supera los 41.1°C, excepto si existe daño estructural en los centros hipotalámicos (hipertermia maligna). (1)

Las principales características clínicas inclu-

yen la TRIADA CLÁSICA:

1.- FIEBRE: En aguja, si presenta patrón monofásico, puede ser superior a 39.5°; existen dos variantes: cotidiana o recurrente diaria, o doble cotidiana con ese número de picos febriles por día. Con cambios bruscos de 4 grados en 4 horas, precede a otras manifestaciones y suele mantenerse en un 20% de pacientes, es decir, no siempre cede por completo.

En algunas regiones la ESA, es causa de fiebre de origen desconocido (FOD), condición definida por temperatura mayor a 38.3°C recurrente durante tres, o más, semanas, sin datos de inmunodepresión y neutropenia, lo que deriva en la ausencia del diagnóstico luego de varias consultas ambulatorias o días de hospitalización, tres en cada caso (2).

Por lo tanto deben considerarse entre el diagnóstico diferencial de patrones febriles característicos infecciosos como Paludismo, Borreliosis; oncohematológicos (linfomas) y otras enfermedades autoinmunes (3).

2.- ARTRITIS o ARTRALGIAS: Inicialmente leve, transitoria y oligoarticular, en ocasiones, evolucionan en meses, hacia poliartritis más grave y destructiva, afectando en orden descendente: rodillas, muñecas, tobillos, codos, interfalángicas proximales, hombros, considerando característico de la ESA, pero poco frecuente, la fusión de articulaciones de la muñeca.

3.- ERUPCIÓN CUTÁNEA: máculas o máculo-pápulas, asalmonadas, no pruriginosas ubicadas en tronco y extremidades, pudiendo afectar también palmas de manos, planta de pies y cara, visibles en áreas de presión y durante los episodios febriles, con fenómeno de Koebner (puede aparecer la erupción, al acariciar la piel). En la Histopatología se observa: edema dérmico, inflamación perivascular con linfocitos e histiocitos. En inmunofluorescencia de la biopsia se observan: depósitos de C3, en paredes vasculares.

Otros síntomas frecuentes son: dolor faríngeo

(69%) que suele preceder a la fiebre o a la erupción, es debido a faringitis aséptica no supurativa o a pericondritis cricotiroidea; mialgia, que se exacerba con los picos de fiebre, y puede ser grave y debilitante, con CPK, aldolasa ligeramente elevadas, EMG y biopsias normales o con patrón miopático inflamatorio inespecífico. Esplenomegalia, linfadenopatías cervicales, dolorosas, simétricas, con hiperplasia inmunoblástica paracortical intensa en biopsia, e inmunohistoquímica de hiperplasia benigna de células B policlonales.

Una minoría incluyen: hepatomegalia, aumento moderado de transaminasas y de fosfatasa alcalina, con casos raros de falla hepática fulminante, asociada a administración de AINES. Otras manifestaciones gastrointestinales son: dolor abdominal, náuseas, anorexia y pérdida de peso, debidos a linfadenitis, pancreatitis o peritonitis aséptica. Sintomatología cardíaca a causa de: pericarditis, miocarditis con arritmias, insuficiencia cardíaca, taponamiento cardíaco. Complicaciones pulmonares asociadas a: pleuritis, infiltrados pulmonares transitorios y enfermedad intersticial grave, SDRA; que generan tos, dolor pleurítico y disnea. Otras manifestaciones incluyen las Renales, en virtud de: nefritis intersticial, mesangial, glomerulopatía colapsante, amiloidosis secundaria; neurológicas: Meningitis aséptica, convulsiones, encefalitis, Leucoencefalopatía posterior reversible; y oftalmológicas: queratoconjuntivitis seca, uveítis, conjuntivitis, episcleritis. (6-21)

En Laboratorio los datos son inespecíficos: leucocitosis más de 15.000 con neutrofilia, a veces con formas inmaduras en bandas; anemia normocítica normocrómica, con Hb menor a 10 g/dl; puede existir trombocitosis reactiva o, más raro, trombocitopenia como parte de PTT, Síndrome hemolítico urémico, CID.

Es característico observar elevación sorprendente de la Ferritina en comparación con otros reactantes de fase aguda y en otros trastornos (7), relacionándose con actividad de la enfermedad y con respuesta al tratamiento, observándose valores que superan los 10.000 ng/ml, con porcentaje de ferritina glicosilada

más bajo que otras enfermedades reumáticas, valores \leq de 20% tienen sensibilidad de 43% y especificidad de 93%, para ESA. Los otros reactantes de fase aguda, VSG y PCR también están incrementados, pudiendo encontrarse caída paradójica de VSG con pruebas de función hepática y PCR por encima del límite superior, en cuyo caso indican Síndrome de activación macrofágica.

Los marcadores inmunológicos ANA, FR, incrementados con títulos bajos, se encuentran en menos de 10% de pacientes; aumento de IL6, TNF, IL18, ésta última más específica. Estudios de líquido sinovial con leucocitosis promedio de 13.000, con sinovitis crónica revelada mediante biopsia.

El diagnóstico se efectúa por exclusión, resultan útiles para evaluación los criterios de Yamaguchi y los recientes de Fautrel (tabla 1-2).

Su tratamiento inicial depende del grado de actividad y su terapéutica posterior, se instala según respuesta y si el cuadro predominante es artrítico o sistémico inflamatorio. En casos leves se pueden prescribir AINES, glucocorticoides en dosis bajas; si el cuadro es moderado: Glucocorticoides, FAME (Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad); si las manifestaciones son graves: Glucocorticoides en pulsos IV, agentes biológicos: inhibidores de TNF, IL1, IL6.

El pronóstico es desfavorable si no es diagnosticada y si debuta con poliartritis proximales grandes como hombro y caderas o si tuvo episodios en la niñez que ameritaron uso de corticoides, dejando secuelas como anquilosis en manos y ocasionalmente pies (8). Su mortalidad de causa cardiovascular y respiratoria está aumentada, así como en la mayoría de los trastornos autoinmunes (9). Una complicación poco frecuente, pero grave, es el Síndrome de activación macrofágica (21). Por lo expuesto previamente, con el objetivo de evitar retrasos diagnósticos y tratar oportunamente esta patología rara autoinflamatoria, que simula cuadros infecciosos o neoplásicos (10), como ocurrió en el caso reportado, se decide plantear el presente análisis.

PRESENTACIÓN DE CASO

Paciente masculino de 48 años de edad, mestizo, ocupación comerciante en áreas rurales, con antecedentes patológicos de: Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) diagnosticada en el 2010, tratada con linagliptina 5 mg diarios; Pancreatitis de origen no biliar y trauma en pierna derecha, por accidente de tráfico, en el mismo año sin complicaciones aparentes. Primer ingreso hospitalario el 19 de Diciembre 2012 debido a cuadro clínico de inicio en Septiembre 2012, caracterizado por fiebre, sudoración, mialgias, artralgias, dolor inguinal

derecho con irradiación al glúteo, con limitación funcional. Durante su evolución hospitalaria presenta picos diarios de hipertermia 40°C, intermitente, de aparición vespertina, sin defervescencia completa; cefalea, debilidad muscular, dolor intenso en región interescapular izquierda, leve edema en extremidades inferiores. Al examen físico: palidez cutáneo mucosa generalizada, esplenomegalia y dificultad en la marcha. Niega antecedentes de enfermedades genéticas personales o familiares.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

DICIEMBRE 2012 – ENERO 2013	
HB	7.7
HTO	24%
VCM	77/80
HCM	24.4/27
GLUCOSA	247 mg/dl
SODIO	128 mEq/L
LEUCOCITOS	18900
NEUTRÓFILOS	83%
PLAQUETAS	647000
UREA	36,4
CREATININA	1,12
FA	526/374
GGT	325/61
ALBÚMINA	3,4
TRANSAMINASAS	NORMALES
PCR	+++

PLASMODIUM	NEGATIVO
DENGUE	NEGATIVO
VIH	NO REACTIVO
BRUCELLA ABORTUS IgG	2,34
BORRELIA IgM	2,93/0,9
ELECT DE PROTEÍNAS	PATRÓN POLICLONAL
UROCULTIVO	NEGATIVO
Hba1c	8,10
HEMOCULTIVO	NEGATIVO

Siendo tratado con analgésicos, antibióticos: ceftriaxona y doxiciclina por diagnóstico de **Enfermedad de Lyme** (antecedentes picadura por garrapatas en el año 2012, serología IgM Borrelia elevada) con leve mejoría clínica, es egresado 9 de Enero 2013, del centro hospitalario.

Posterior, el paciente se realiza exámenes complementarios ambulatorios, con los siguientes resultados:

LABORATORIO MARZO 2013	
LEUCOCITOS	27100
NEUTRÓFILOS	87%
HB	8,6
VCM 7	6/80
PLAQUETAS	516,000
ANA y ENA	NEGATIVOS, EXCEPTO ANTI SM Y ANTI RNP: LIGERAMENTE ELEVADOS
PROTEINA C REACTIVA	14,4/0,8
BENCE-JONES PROT N	EGATIVO
MARCADORES TUMORALES	NEGATIVOS
BORRELIA IgM	0,6/0,9

LABORATORIOS ABRIL – MAYO 2013 (REALIZADOS EN SOLCA)

LDH	494/480
VIRUS HEPATITIS A-B-C	NEGATIVOS
CMV IgM	NEGATIVO
PPD	NEGATIVO
TOXOPLASMA IgM	NEGATIVO
EPSTEIN BARR IgM	NEGATIVO
EPSTEIN BARR IgG	518/510
TOXOPLASMA IgM	NEGATIVO
BORRELIA IgM	0,6/0,9
FERRITINA	37260/400
HIERRO	36/59
TRANSFERRINA	159/250

ESTUDIOS DE IMAGENOLÓGÍA - PATOLOGÍA ABRIL 2013

EKG Y ECGARDIOGRAMA	Taquicardia sinusal, disfunción diastólica tipo I, FEVI 60%
TAC TÓRAX	Adenomegalias de hasta 2 cm, axilares derechas y por debajo de pectorales, no Adenomegalias mediastínicas. Engrosamiento basal pleural derecho, con atelectasias segmentarias de lóbulo inferior
TAC ABDOMINOPÉLVICO (FIGURA 4)	Hepatoesplenomegalia: bazo 14 -15cm, No ascitis. No adenopatías retroperitoneales
MIELOGRAMA	No infiltración blástica, ni metastásica
FROTIS PERIFÉRICO	Segmentados sin granulaciones tóxicas.
ELECTROFORESIS DE	Patrón de gammapatía policlonal
PROTEÍNAS	
CITOLOGÍA DE LCR	Negativo para malignidad.
BIOPSIA GANGLIONAR	Linfadenitis crónica con hiperplasia folicular reactiva inespecífica
VEDA Y BIOPSIA GÁSTRICA	Gastritis crónica con act. inflamatoria severa, colonización moderada por H. pylori.

-Segundo ingreso el 25 de Junio de 2013 por cuadro clínico de nueve meses de evolución, caracterizado por: exacerbación de cuadro febril crónico, que se inicia desde Septiembre 2012, de 40°C, de predominio vespertino, intermitente, que disminuye posterior a la administración de paracetamol, sin defervescencia completa, concomita consudoración profusa, escalofríos, intensa astenia, pérdida de peso más del 10%, sin anorexia, lesiones dérmicas con prurito en región anterior del tórax, extremidades, respetando palmas; luego de dos meses: mialgias, que afecta cuádriceps, tríceps crural, pantorrillas, limita la deambulación; poliartritis que involucra:

muñecas (Figura 1), metacarpofalángicas, interfalángicas proximales y distales de manos (Figura 2), hombros, codos, interfalángicas distales de 1ero y 2do dedo de ambos pies. Examen físico: palidez muco-cutánea, lesiones dérmicas (Figura 3) que se inician, en flanco, espalda, tipo máculas rosadas, confluentes, evanescentes, no pruriginosas, que luego se extienden a cara anterior de tórax, región interna y anterior de muslos; hepatoesplenomegalia; poliartritis en lugares antes descritos; dolor en cuádriceps crural, tríceps crural, pantorrillas, acompañado de disestesias, que se exacerbaban con la deambulación, ocasionando limitación funcional.



FIGURA 1. Signos de inflamación en articulación de la muñeca.

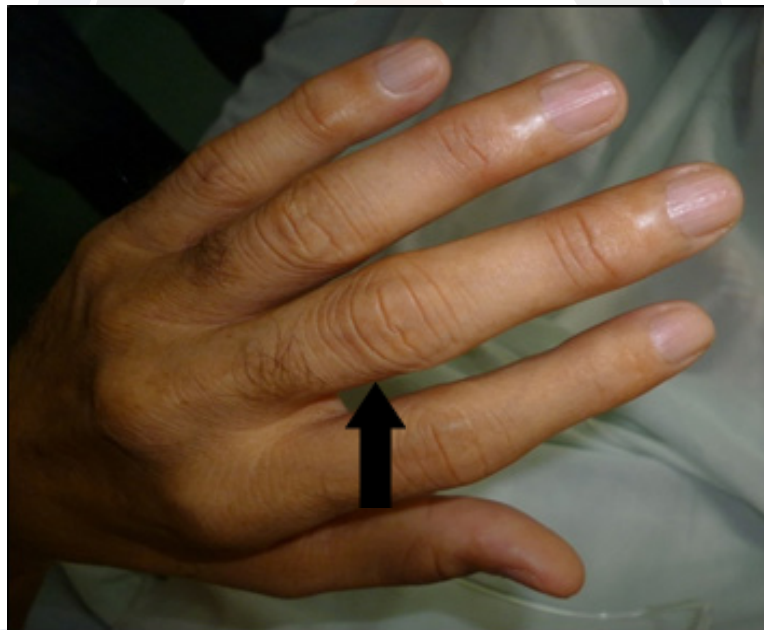


FIGURA 2. Signos de inflamación en articulaciones de mano

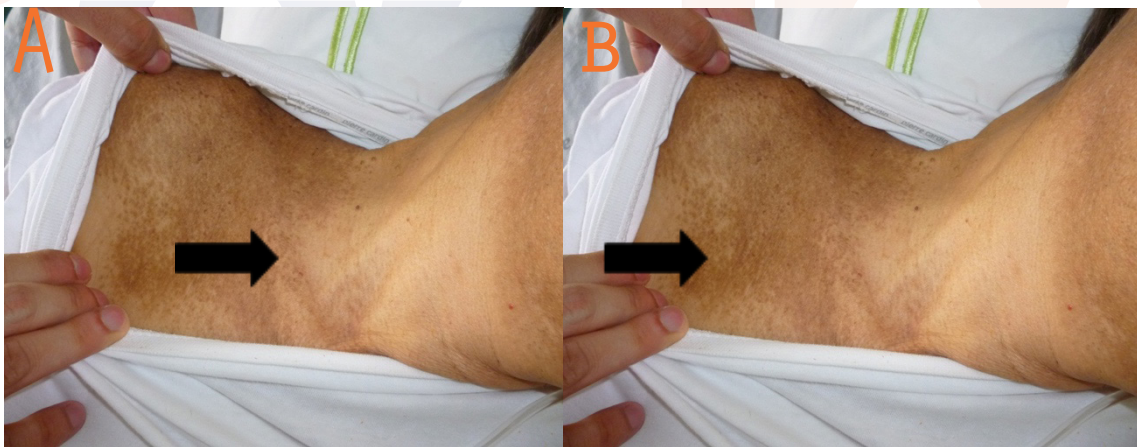


FIGURA 3 (A-B). Lesiones dérmicas, hiperpigmentadas

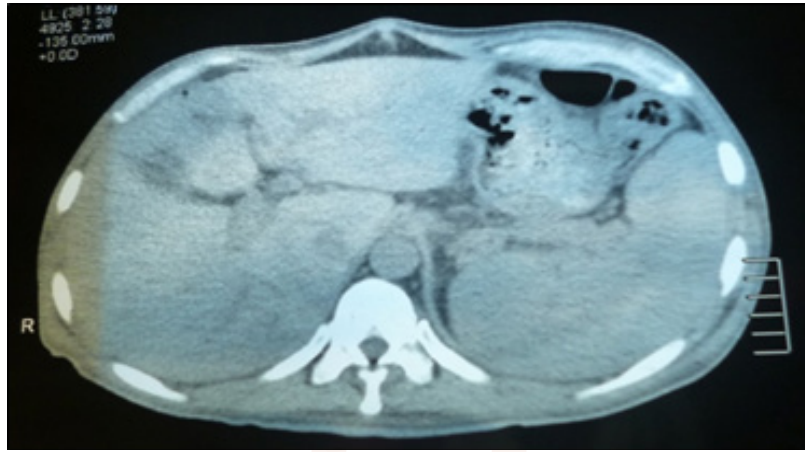


FIGURA 4: TC Abdominal, se observa hepatoesplenomegalia, no adenopatías retroperitoneales, ni mesentéricas

DISCUSIÓN

El caso fue valorado en diferentes unidades, sin diagnóstico concluyente al inicio. En su primer ingreso hospitalario, fue tratado con antibióticos tipo ceftriaxona, doxiciclina y analgésicos, debido a las manifestaciones de artritis, fiebre y adenomegalias, con prueba serológica positiva para *Borrelia*, fue dado de alta con control ambulatorio, con leve mejoría, pero sin resolución de su cuadro, ya que se trataba de un falso positivo para Enfermedad de Lyme(12), que se puede presentar en caso de mala técnica de laboratorio o, si el sistema inmune produce anticuerpos no específicos, como reacción cruzada; por lo cual se recomienda estrategia de 2 niveles para respaldar el diagnóstico: ELISA, Inmunofluorescencia inicial, o dos pruebas ELISA, para mejorar sensibilidad y especificidad, seguido de la prueba confirmatoria de Western Blot y, en casos limitados PCR (28), que en el presente caso no se realizaron.

Su fiebre persistía en forma intermitente, añadiéndose síntomas constitucionales como pérdida de peso, mialgias intensas que dificultaban la marcha, y lesiones dérmicas maculares, color asalmonado, no pruriginosas, evanescentes, acompañándose de fenómeno de Koebner (13), asociadas a la fiebre y localizadas en flanco, espalda y muslos; también está descrito que se presentan como exantemas cutáneos persistentes, atípicos,

como placas hiperpigmentadas, mismos que histológicamente se caracterizan por queratinocitos disqueratóticos en la epidermis, con depósito dérmico de mucina, que se correlacionan con cronicidad, por lo cual se sugiere realizar biopsia (13).

Luego apareció odinofagia que se empeoró durante su estadía hospitalaria, coincidiendo con la hipertermia. Por su fiebre persistente de 9 meses de evolución, sin causa filiada, a pesar de múltiples estudios, se le enfocó como FOD.

Se realizaron múltiples análisis complementarios para excluir causas infecciosas y neoplásicas malignas, que en el adulto correspondiente al grupo etéreo, de cuarta a quinta década, constituyen entre el 50 a 80% de la etiología de FOD (3). El otro 10-20 % corresponden a enfermedades autoinmunes, siendo la Enfermedad de Still del adulto, Arteritis macrocíticas y Polimialgia Reumática, casi exclusivas de adultos, sin embargo las dos últimas predominan en mayores de 50 años y se acompañan de VSG >40 mm/h, lo cual no se presentó en el caso analizado (2-17).

Dentro de los diagnósticos diferenciales que se analizaron en este caso clínico se encuentran los siguientes:

A) Infecciones: El patrón febril en este

tipo de patologías, difiere del incremento de temperatura en aguja, cotidiana de la ESA, así como su relación con la aparición de la erupción cutánea. Los cuadros virales agudos por rubéola, Epstein-Barr, hepatitis, parvovirus B19, citomegalovirus, VIH, puede ocasionar fiebre y adenopatías; las patologías bacterianas también pueden producir leucocitosis y reactantes de fase aguda elevados, sin embargo suelen tener hemocultivos positivos, formas inmaduras de neutrófilos en bandas, con granulaciones tóxicas especialmente en sepsis, lo cual se excluyó en el caso presentado.

La Enfermedad de Lyme (Borreliosis), producida por una espiroqueta, transmitida por picadura de garrapatas género Ixodes, con casos aislados reportados en Ecuador, el primero en el año 2004 de 12 años de edad con antecedente de exposición al vector en un zoológico, que debutó con cefalea, fiebre, fotofobia, disminución de la visión derecha; y otro reportado en el 2013, con antecedentes de viajes a Rioja-España, que presentó meningitis. (24-25); fue considerada en el diferencial por la sintomatología y serología IgM falso positivo en Enero, sin embargo no se comprobó con Western Blot y su control serológico fue negativo en marzo 2013.

B) Enfermedades granulomatosas: Crohn, sarcoidosis, excluidas con biopsias negativas.

C) Malignidad: En ESA las biopsias, revelan hiperplasia inmunoblástica paracortical intensa, y en inmunohistoquímica se confirma hiperplasia benigna de células B policlonales (21). Otras neoplasias para diferenciar son: Enfermedad de Castleman, síndromes mieloproliferativos, linfoma inmunoblástico de células T, cánceres de órganos sólidos y síndromes paraneoplásicos. En el presente caso no habían adenopatías centrales, marcadores tumorales fueron negativos, se descartaron blastos en biopsia de médula ósea; ganglio inguinal sin células malignas primarias ni metastásicas.

D) Enfermedades del tejido conectivo: Lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedad mixta del tejido conectivo (MCTD), Artritis Reu-

matoide (AR), Artritis reactiva. En el presente caso, se descartaron antecedentes de infección del tracto urinario o gastrointestinal; no alopecia, ni fenómeno de Raynaud, ni nefritis, ANA, anti DNA bicatenario, FR, Anti CCP: negativos, anti Smith y anti RNP elevados títulos bajos.

Los pacientes con AR no presentan fiebre, erupción cutánea, ni adenopatías, y la sinovitis afecta especialmente a manos, con patrón simétrico y bilateral, pero a diferencia de ésta, en la enfermedad de Still del adulto cualquier articulación puede estar comprometida, principalmente rodillas, muñecas y tobillos(14), incluso interfalángicas distales y sacroilíacas, que se respetan en la AR (15); el patrón evolutivo es inicialmente leve, transitorio y oligoarticular, con un tercio de pacientes que evoluciona hacia la cronicidad, como en el caso reportado, tornándose poliarticular, destructiva y erosiva con tendencia a la anquilosis intercarpianas, carpometacarpianas, intertarsianas, interapofisarias posteriores cervicales (16), con ANA, FR que se presentan sólo en 10% de pacientes, y a títulos bajos, en éste caso fueron negativos. La Ferritina por encima de 3mil ng/ml, generalmente no se presentan en enfermedades reumáticas, diferentes a ESA.

La dermatomiositis, presenta lesiones cutáneas diferentes: eritema en heliotropo, pápulas de Gottron; CPK, LDH demuestran miositis inflamatoria importante. Vasculitis como Poliarteritis nodosa (PAN), pueden tener fiebre, artralgias, exantemas, dolor abdominal, pero además existe lesión orgánica isquémica, nefropatía y lesiones dérmicas, que son diferentes, con biopsias que demuestran vasculitis.

E) Reacciones farmacológicas: Hipersensibilidad a medicamentos también pueden presentar fiebre y síndrome constitucional, pero la biopsia suele ser útil para diferenciar. En el Síndrome DRESS, que es una reacción a fármacos, con eosinofilia y afectación sistémica, ocurre típicamente a las 2-6 semanas posterior a exposición con presencia de linfocitosis atípica, en vez de, como en éste caso, leucocitosis marcada con neutrofilia y

reactantes de fase aguda muy elevadas, especialmente ferritina,.

F) Enfermedades autoinflamatorias y otras: Síndrome de Hiper-IgD, periódico asociado al receptor de TNF, de Schnitzler, Sweet; Sarcoidosis, Enfermedad de Kikuchi, Linfocitosis hemofagocítica, son raros y el caso actual del análisis, presentaba características diferentes.

Por exclusión y por alta sospecha clínica debido a síndrome febril, reumatológico exantemático, con triada clásica de pirexia (95% de los casos) intermitente en aguja, con uno o dos picos diarios, con defervescencia incompleta entre ambos picos, de predominio en las últimas horas de la tarde y primeras de la noche, de <4 horas aproximadas de duración, con normalización en la mañana siguiente; rash y artritis; asociado a la presencia de 8 de 9 CRITERIOS DE YAMAGUCHI (Tabla 1), utilizados para clasificar, se llega a la conclusión que se trata de una ENFERMEDAD DE STILL DEL ADULTO (se consideran positivos, los casos que cumplen 5 o más criterios, de los cuales, al menos 2 deben ser criterios mayores(18).

Los criterios más recientes son los de Fautrel (Tabla 2) (19), con sensibilidad y especifici-

dad de 80.6 y 98.5% respectivamente (21). Se incluye la fracción glicosilada de la Ferritina menor a 20%. La ferritina fisiológicamente se glicosila en el plasma y su porcentaje oscila entre el 50% - 80%; en la ESA este porcentaje es muy bajo, lo que la diferencia de otras patologías inflamatorias en las que esta disminución no es muy pronunciada. (27).

Estudios por Fautrel et al, corroboran que la hiperferritinemia, se relaciona con los síntomas principales de ESA y desciende si el cuadro está en remisión, concluye que es valiosa para acortar el diagnóstico diferencial, si se asocia Ferritina 5 veces por encima de lo normal, con su fracción glicosilada menor al 20% (23). En el caso reportado, la ferritina al inicio fue >37260/ 400 ng/ml previo al tratamiento y posterior al mismo descendió a 9970/400 ng/ml (11), pero no contábamos con la prueba de la fracción glicosilada en nuestro medio. El mecanismo de hiperferritinemia, no ha sido totalmente aclarado, pero puede ser explicado por la inflamación, fiebre, disfunción hepatocelular, número de receptores de ferritina disminuidos, histiocitos activados que fagocitan hematíes, además se han implicado citoquinas y prostaglandinas, que favorecen la síntesis de ARNm de la ferritina del hepatocito (26)

fecim

TABLA 1:

CRITERIOS DE YAMAGUCHI
<p>CRITERIOS MAYORES:</p> <p>FIEBRE $\geq 39^{\circ}\text{C}$, DURANTE MÁS DE UNA SEMANA</p> <p>ARTRALGIAS O ARTRITIS DURANTE MÁS DE 2 SEMANAS</p> <p>EXANTEMA MACULAR O MACULOPAPULAR EVANESCENTE</p> <p>LEUCOCITOSIS $\geq 10,000/\text{UL}$ CON $\geq 80\%$ DE SEGMENTADOS</p>
<p>CRITERIOS MENORES</p> <p>ODINOFAGIA</p> <p>LINFADENOPATÍA</p> <p>HEPATOMEGALIA O ESPLENOMEGALIA</p> <p>FUNCIÓN HEPÁTICA ANORMAL</p> <p>ANTICUERPOS ANTINUCLEARES Y FACTOR REUMATOIDEO NEGATIVOS</p>
<p>EL DIAGNÓSTICO REQUIERE DE AL MENOS 5 CRITERIOS, DONDE 2 O MÁS DEBEN SER MAYORES, LOGRANDO SENSIBILIDAD DEL 93%</p>

NOTA: Recuperado de Yamaguchi, M., (1992). Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. The Journal of rheumatology, 19 (3), 424–430.

TABLA 2:

CRITERIOS DE FAUTREL
<p>CRITERIOS MAYORES:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FIEBRE EN PICOS $\geq 39^{\circ}\text{C}$ • ARTRALGIAS • ERITEMA TRANSITORIO • FARINGITIS • CÉLULAS POLIMORFONUCLEARES $\geq 80\%$ • FERRITINA GLICOSILADA $< 20\%$
<p>CRITERIOS MENORES</p> <ul style="list-style-type: none"> • RASH MACULOPAPULAR • LEUCOCITOSIS $\geq 10,000 \text{ mm}^3$
<p>EL DIAGNÓSTICO REQUIERE DE 4 O MÁS CRITERIOS MAYORES O 3 MAYORES Y 2 MENORES. SE LOGRA UNA SENSIBILIDAD DE 80,6% Y ESPECIFICIDAD DE 98,5%</p>

NOTA: Recuperado de Fautrel B., Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease. Medicine (Baltimore). 2002 May;81(3):194-200.0.

El curso de historia natural de la Enfermedad de Still del Adulto, se puede dividir en 3 patrones (11-21):

(1) Monocíclico o monofásico: es autolimitado de semanas a meses, resolviéndose generalmente antes del año; presentan evento único de padecimiento sistémico con fiebre, exantema, serositis, hepatoesplenomegalia, de duración variable seguido de remisión completa.

(2) Policíclico o intermitente, caracterizado por 2 o más períodos de afección sistémica, con o sin síntomas articulares, separados por fase asintomática de semanas hasta 1-2 años de duración. Los brotes posteriores suelen ser menos intensos y más cortos.

(3) Articular crónico, con enfermedad persistentemente activa, predominio de manifestaciones articulares severas que pueden causar destrucción.

El presente caso, de acuerdo a su sintomatología, es de tipo articular crónico.

Intervención terapéutica

En el caso notificado, se utilizó como terapéutica de elección prednisona a 1 mg/kg/día por 21 días con descenso progresivo de dosis, más analgesia con paracetamol; insulinoterapia indicada por su antecedente de Diabetes Mellitus y por el uso concomitante de corticoides; con posterior referencia a consulta ambulatoria de Reumatología.

Están descritos otros esquemas inmunosupre-

sores cuando predominan manifestaciones sistémicas, para ahorrar dosis de corticoides y evitar efectos colaterales de los mismos, como son metotrexate, particularmente útil cuando existe artritis; azatioprina, ciclofosfamida, hidroxicloroquina (19). En casos refractarios se han usado anti TNF, Rituximab (20), Abatacept, Tocilizumab, Inmunoglobulina, que se han empleado en miocarditis, aplasia de células rojas, CID y embarazo (16).

Seguimiento y resultados:

En el segundo ingreso: el paciente fue externalizado después de un período de 21 días, con mejoría de todos los síntomas clínicos, posteriormente fue valorado semanalmente por un mes y luego cada 15 días por 2 meses. Hasta el último control, se encontraba en buenas condiciones generales sin episodios de recaídas, con seguimiento ambulatorio por Reumatología en Hospital de Junta de Beneficencia.

Perspectiva del paciente: "cuando comencé con esta enfermedad, no entendía mucho de lo que me estaba sucediendo ya que no me decían exactamente que tenía, por lo cual mi futuro era incierto, actualmente se cuál es mi enfermedad y sé que, a pesar de ser rara, cuento con el servicio de médicos que me atendieron y que llevan seguimiento de mi caso para mi mejoría, actualmente me siento muy bien y agradecido".

CONCLUSIONES

- Tiene importancia relevante, la agrupación sindrómica y el trabajo en equipo, en enfermedades de difícil diagnóstico. Si existe tríada de fiebre, poliartritis y exantema, debemos realizar una aproximación sistematizada, descartando en primer lugar patologías infecciosas que son la causa más frecuente, investigar factores epidemiológicos, antecedentes inmediatos al episodio y sintomatología concomitante como fotosensibilidad, disfagia, adenopatías, hepatoesplenomegalia, debilidad muscular, lo cual nos orientaría al diagnóstico de enfermedades reumatológicas autoinmunes.

- Si la fiebre tiene un patrón característico: en aguja, diaria, con elevación vespertina y tendencia a disminuir en la noche, muchas veces sin llegar a la defervescencia completa, acompañado de poliartritis aguda (< 6 semanas de evolución) con distribución simétrica; y existen lesiones maculopapulares, de distribución central, fugaces, asalmoadas, en tronco, que coinciden con episodios de hipertermia; debemos sospechar en padecimientos infecciosos, neoplásicos o autoinmunes como: LES, AR y Enfermedad de Still, y efectuar un diagnóstico diferencial entre dichas patologías.

• La ESA a pesar de tratarse de una afección rara, requiere de una sospecha clínica y una investigación oportuna, para clasificarla de acuerdo con su gravedad e iniciar tratamiento precozmente, evitando complicaciones agudas graves como el síndrome de activación macrofágica, y crónicas como la destrucción articular. Merece una alta presunción diagnóstica en enfermos con fiebre

en aguja, artritis y máculas asalmónicas en tronco, extremidades, visibles durante los episodios febriles, más criterios sugestivos como: dolor faríngeo asociado a la hipertermia; pudiendo presentarse adenopatías, serositis, anemia, reactantes de fase aguda elevados y alteraciones funcionales hepáticas (criterios de Yamaguchi y Fautrel).

FINANCIAMIENTO

El presente artículo no requirió financiamiento de instituciones públicas, digitales o de fundaciones y organizaciones.

CONFLICTO DE INTERES

El autor declara no tener ningún conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA

Email: d.r.williammedina@hotmail.com

Email: editor@revistafecim.org

CITAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Unger M, Karanikas G, Kerschbaumer A, Winkler S, Aletaha D. Fever of unknown origin (FUO) revised. *Wien Klin Wochenschr* [Internet]. 2016 [citado 15 de diciembre de 2018];128(21):796-801. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5104815/>
2. Cunha BA, Lortholary O, Cunha CB. Fever of Unknown Origin: A Clinical Approach. *Am J Med* [Internet]. octubre de 2015 [citado 15 de diciembre de 2018];128(10):1138.e1-1138.e15. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934315005422>
3. Naito T, Mizooka M, Mitsumoto F, Kanazawa K, Torikai K, Ohno S, et al. Diagnostic workup for fever of unknown origin: a multicenter collaborative retrospective study. *BMJ Open* [Internet]. 1 de diciembre de 2013 [citado 15 de diciembre de 2018];3(12):e003971. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/content/3/12/e003971>
4. Gopalarathinam R, Orlowsky E, Kesavalu R, Yelaminchili S. Adult Onset Still's Disease: A Review on Diagnostic Workup and Treatment Options. *Case Rep Rheumatol* [Internet]. 2016 [citado 15 de diciembre de 2018];2016:1-6. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/crirh/2016/6502373/>
5. Wouters JM, van de Putte LB. Adult-onset Still's disease; clinical and laboratory features, treatment and progress of 45 cases. *Q J Med*. noviembre de 1986;61(235):1055-65.
6. Díaz P, Parra IH, Benavidez V, Caetano M, Reppel J, Aloise I. Enfermedad de Still del adulto: diagnóstico a partir de las manifestaciones cutáneas. 2015:3-8.
7. León Álvarez JL, Roselló Silva N, Ochoa Montes LA, Vásquez Biset A, Barbón Fellové N, Douglas Álvarez C. Valor de la ferritina sérica para el diagnóstico de la enfermedad de Still del adulto. *Rev Cuba Med* [Internet]. septiembre de 2008 [citado 15 de diciembre de 2018];47(3):0-0. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-75232008000300010&lng=es&nrm=iso&tln-g=es
8. Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Henry T, Sève P. Treatment of adult-onset Still's disease: a review. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 22 de diciembre de 2014 [citado 15 de diciembre de 2018];11:33-43. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4278737/>
9. Néel A, Wahbi A, Tessoulin B, Boileau J, Carpentier D, Decaux O, et al. Diagnostic and management of

- life-threatening Adult-Onset Still Disease: a French nationwide multicenter study and systematic literature review. *Crit Care* [Internet]. 11 de abril de 2018 [citado 15 de diciembre de 2018];22(1):88. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2012-2>
10. Carreño MÁ, Carvallo A, Trejo C, Ballesteros F, Martínez C. Enfermedad de Still del adulto: Una gran simuladora. Experiencia clínica basada en 20 casos. *Rev Médica Chile* [Internet]. agosto de 2009 [citado 15 de diciembre de 2018];137(8):1010-6. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-98872009000800002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
11. George T, Ru R. A Rare Presentation of Adult Onset Still's Disease. *Int J Clin Med Imaging* [Internet]. 2015 [citado 15 de diciembre de 2018]; 2 (10):1-10. Disponible en: http://imagejournals.org/a-rare-presentation-of-adult-onset-stills-disease.php?image_id=288
12. Narváez J. Enfermedad de Still del adulto. *Med Clínica* [Internet]. 11 de mayo de 2018 [citado 15 de diciembre de 2018];150(9):348-53. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-enfermedad-still-del-adulto-S0025775317308436>
13. Lee JY-Y, Hsu C-K, Liu M-F, Chao S-C. Evanescent and persistent pruritic eruptions of adult-onset still disease: a clinical and pathologic study of 36 patients. *Semin Arthritis Rheum*. diciembre de 2012;42(3):317-26.
14. Rodríguez BLS, Padrón EGD, Suárez RL. Enfermedad de Still del adulto. 2013;5.
15. Liu Z, Lv X, Tang G. Clinical features and prognosis of adult-onset Still's disease: 75 cases from China. *Int J Clin Exp Med* [Internet]. 15 de septiembre de 2015 [citado 15 de diciembre de 2018];8(9):16634-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4659083/>
16. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*. mayo de 2006;65(5):564-72.
17. Sait MR, Lepore M, Kwasnicki R, Allington J, Balasubramanian R, Somasundaram SK, et al. The 2016 revised ACR criteria for diagnosis of giant cell arteritis – Our case series: Can this avoid unnecessary temporal artery biopsies? *Int J Surg Open* [Internet]. 1 de enero de 2017 [citado 15 de diciembre de 2018];9:19-23. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405857217300657>
18. Olivé A, Holgado S, Valls M. Enfermedad de Still del adulto. *Rev Esp Reumatol* [Internet]. 1 de enero de 2001 [citado 15 de diciembre de 2018];28(1):32-7. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-articulo-enfermedad-still-del-adulto-15194>
19. Fautrel B. Adult-onset Still disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. octubre de 2008;22(5):773-92.
20. Bartoloni E, Alunno A, Luccioli F, Santoboni G, Gerli R. Successful treatment of refractory adult-onset Still's disease with anti-CD20 monoclonal antibody. *Clin Exp Rheumatol*. Octubre de 2009;27(5):888-9.
21. Mandl, L. (2020) Clinical manifestations and diagnosis of adult Still's disease. R. O'dell J. (Ed.), UpToDate. Recuperado desde: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-adult-stills-disease>
22. Sociedad Española de Reumatología. (2014). Manual SER de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas. Madrid: Elsevier.
23. Fautrel, B., Le Moël, G., Saint-Marcoux, B., Taupin, P., Vignes, S., Rozenberg, S., Koeger, A. C., Meyer, O., Guillemin, L., Piette, J. C., & Bourgeois, P. (2001). Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease. *The Journal of rheumatology*, 28(2), 322–329.
24. C., S. J. (2013). Neuroborreliosis como causa de fiebre y cefalea persistente. Reporte de un caso y revisión bibliográfica. *Revista Metrociencia*, 108-114.
25. Tomás, A. G. (2004). Enfermedad de Lyme. Primer caso Reportado en Ecuador. *Revista Ecuatoriana de Neurología*, 13 (3).
26. León Álvarez, Jorge Luis, Roselló Silva, Nelson, Ochoa Montes, Luis Alberto, Vásquez Biset, Alfonso, Barbón Fellové, Norlan, & Douglas Álvarez, Carlos. (2008). Valor de la ferritina sérica para el diagnóstico de la enfermedad de Still del adulto. *Revista Cubana de Medicina*, 47(3)
27. Carreño, M Ángela, Carvallo, Aurelio, Trejo, Cecilia, Ballesteros, Francisco, & Martínez, Carola. (2009). Enfermedad de Still del adulto: Una gran simuladora. Experiencia clínica basada en 20 casos. *Revista médica de Chile*, 137(8), 1010-1016. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872009000800002>
28. Linden H. MD. (2020) Clinical manifestations of Lyme disease in adults. Allen C. (Ed.), UpToDate. Recuperado desde: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-lyme-disease-in-adults>
29. Yamaguchi, M., Ohta, A., Tsunematsu, T., Kasukawa, R., Mizushima, Y., Kashiwagi, H., Kashiwazaki, S., Tanimoto, K., Matsumoto, Y., & Ota, T. (1992) [Tabla 1]. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *The Journal of rheumatology*, 19(3), 424–430.
30. Fautrel B, Zing E, Golmard JL, Le Moel G, Bissery A, Rioux C, Rozenberg S, Piette JC, Bourgeois P. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease. *Medicine (Baltimore)* [Tabla 2]. 2002 May;81(3):194-200.