

Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Still del adulto

P Efthimiou , PK Paik y L Bielory

Ann Rheum Dis . Mayo de 2006; 65 (5): 564–572.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1798146/>

Resumen

La enfermedad de Still de inicio en el adulto (ESAD) es un trastorno inflamatorio sistémico poco común de etiología desconocida, caracterizado por picos de fiebres cotidianos o bicuridanos con erupción evanescente, artritis y afectación multiorgánica. Debe su nombre a George Still, quien publicó en 1897 su monografía, *Sobre una forma de enfermedad articular crónica en niños*, que describe a 22 niños con signos y síntomas de la enfermedad conocida actualmente como artritis idiopática juvenil de inicio sistémico. En 1971, Eric Bywaters describió a 14 adultos con una presentación similar con la enfermedad de Still pediátrica, estableciendo de manera convincente la nueva entidad patológica. ¹ Sin embargo, la primera descripción de un paciente *adulto* con signos y síntomas de ESAD, erróneamente etiquetado como artritis reumatoide, se publicó en *The Lancet* en 1896, un año antes de la monografía de George Still. ² Desde entonces han aparecido múltiples reportes de fiebre de origen desconocido o "artritis reumatoide", que llamaríamos ESAD. En la literatura francesa y alemana se encuentran informes ocasionales de ESAD, luego llamados "subsepsis alérgica" o "síndrome de Wissler" y más tarde el "síndrome de Wissler-Fanconi". ³

Métodos

Se hicieron búsquedas en Medline y PubMed (1966-2005) usando los términos claves: un *Dult aparición de la enfermedad de Still* , *ESAD* , un *Dult enfermedad de Still*, *TEA*, *enfermedad de Still*, para todos los artículos disponibles en el idioma inglés, utilizando los filtros "humano" y "adulto". Se revisaron las listas de referencias de ensayos identificados, artículos de revisión y artículos que proponen criterios de diagnóstico. Además, se evaluaron los capítulos de los libros de texto (tanto impresos como electrónicos) para identificar información adicional relevante. Se realizaron búsquedas en los sitios web de congresos recientes de reumatología (incluidos los del Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR)) en busca de estudios recientes presentados pero aún no publicados. Inicialmente, se recuperaron unas 200 referencias en inglés en función de su relevancia clínica; la lista de referencias se modificó posteriormente durante el proceso de revisión por pares, sobre la base de los comentarios de los revisores, para incluir 107 artículos. No se identificaron ensayos controlados aleatorios, lo que podría explicarse por la rareza de la enfermedad. El cuerpo existente de literatura clínica consiste en informes de casos, series pequeñas y estudios retrospectivos de escala modesta.

Epidemiología

La ESAD es rara, no se diagnostica fácilmente y actualmente no existe consenso sobre su incidencia y prevalencia en diferentes poblaciones. Según las revisiones más amplias de la década de 1980, parece que ocurre en todo el mundo y afecta a las mujeres un poco más a menudo que a los hombres. La enfermedad afecta de manera característica a personas más jóvenes, y tres cuartas partes de los pacientes informan que la enfermedad se inició entre los 16 y los 35 años de edad. ^{4,5} En una revisión retrospectiva holandesa de 45 pacientes, el 60% de los pacientes eran mujeres y la edad media de aparición fue de 25 años (rango 16-65), y el 27% de los pacientes mostraron el primer síntoma después de los 35 años. ⁶ En un estudio retrospectivo de 62 pacientes del oeste de Francia, se calculó que la incidencia era de 0,16 por 100 000 habitantes con un pico bimodal entre las edades de 15-25 y 36-46 sin sesgo sexual. ⁷ Sin embargo, una encuesta epidemiológica de Japón informó que el 67% de los casos se presentaron después de los 35 años, la mayoría (65-70%) eran mujeres. ⁸ La ESAD afecta a todas las edades y se han informado varios casos después de los 60 años. ^{4,9} Se ha sugerido que el estrés es un factor de riesgo importante para todas las edades. ¹⁰

Patogénesis

La etiología de la ESAD, como la mayoría de las enfermedades reumáticas, se desconoce actualmente. Numerosos estudios han sugerido un componente genético que vincula la enfermedad con varios antígenos HLA. En una revisión retrospectiva de 62 pacientes de Canadá, 55 se sometieron a estudios inmunogenéticos y HLA - B17, B18, B35 y DR2 se asociaron con un riesgo relativo que variaba de 2,1 a 2,9. ¹¹ Sin embargo, otros estudios no confirmaron estos hallazgos y se informaron otras asociaciones, incluidos HLA - B14 y DR7, o Bw35 y Cw4, o DR4 y Dw6. ⁴ La hipótesis de que la ESAD puede ser un síndrome reactivo, en el que varios agentes infecciosos pueden actuar como desencadenantes de la enfermedad en un huésped genéticamente predispuesto, ha sido muy popular y se ha propuesto una variedad de organismos. Algunas manifestaciones clínicas de la ESAD recuerdan a las observadas en las infecciones virales autolimitadas. Virus como rubéola, paperas, echovirus 7, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, parainfluenza, virus Coxsackie B4, adenovirus, influenza A, virus del herpes humano 6, parvovirus B19, hepatitis B y hepatitis C han sido todos implicados en informes de casos serie. ^{4,12,13,14} Otros estudios han propuesto desencadenantes microbianos, incluidos *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica* 3 y 9, *Brucella abortus* y *Borrelia burgdoferi* , en la patogenia de la ESAD. ^{4,15,16} La observación de que muchos agentes infecciosos diferentes pueden actuar como desencadenantes de enfermedades sugiere una similitud con la artritis reactiva. ⁴

"La hipótesis de que los agentes infecciosos pueden desencadenar ESAD sugiere una similitud con la artritis reactiva"

Más recientemente, se ha sugerido que las alteraciones en la producción de citocinas tienen un papel fisiopatológico importante en la ESAD. Se demostró un predominio de citocinas Th1 en la sangre periférica y los tejidos de pacientes con ESAD activa no tratada. ¹⁷ La respuesta inmune Th1 se caracteriza por una mayor producción de citocinas de interleucina (IL) 2, interferón y (INF γ) y factor de necrosis tumoral α (TNF α) que dirigen a las células B hacia la producción de IgG2a, activan macrófagos y células NK, y promueven la inmunidad. Los niveles séricos de IL6, TNF α e INF γ aumentaron significativamente en 12

pacientes con ESAD activa en comparación con los controles. ¹⁸La IL18 es otra citoquina proinflamatoria estrechamente relacionada con la patogenia de la ESAD, ya que se produce en exceso en la fase aguda de la enfermedad y se cree que es la citoquina que inicia la cascada inflamatoria que incluye IFN γ , IL6 y TNF α . ¹⁹ Se han descrito polimorfismos genéticos del gen IL18 humano y el diplotipo S01 / S01 confería susceptibilidad a la enfermedad en un estudio japonés. ²⁰ En otro estudio japonés, los niveles séricos de receptores solubles de IL2, IL4 e IL18 se correlacionaron con la actividad crónica articular ESAD, mientras que los niveles de IFN γ e IL8 se elevaron de manera persistente, incluso en remisión de la enfermedad. El TNF α , el receptor 2 de TNF soluble y la IL18 también se elevaron de forma persistente en las formas articulares sistémicas y crónicas de ESAD. ²¹ Parece haber una activación aumentada de las células T $\gamma\delta$ del tipo V γ ₉ / V δ ₂ en la ESAD activa v inactiva. ²²

Manifestaciones clínicas

La ESAD generalmente se manifiesta como una tríada de síntomas que incluyen fiebres altas, una erupción característica y artritis / artralgiás. La fiebre generalmente excede los 39 ° C y es transitoria, por lo general dura menos de 4 horas, y es más comúnmente un patrón cotidiano o doble cotidiano, con las temperaturas más altas observadas al final de la tarde o temprano en la noche. ^{3, 6} fiebre puede anunciar la aparición de otras manifestaciones, así, con serositis, dolor de garganta, mialgias, artralgiás y descrito. La incidencia global de fiebre en cinco de los estudios retrospectivos más grandes fue del 95,7% (tabla 1 ¹). ^{6,11,14,23,24}

Tabla 1 Manifestaciones clínicas de ESAD en la serie más grande (porcentaje de pacientes)

Eventos	Estudio (No de pacientes)							
	Wouters (28) ⁶	Masson (65) ²³	Ohta (90) ¹⁴	Bolsa (62) ¹¹	Fujii (sistémico) (18) ²¹	Fujii (articular crónica) (17) ²¹	Fautrel (72) ²⁴	Andres (17) ³²
Dolor de garganta	68	68	70	92	67	71	38	35
Mialgia	75	62	56	84	61	12		
Fiebre	100	94	100	100			85	82
Artritis	68	69	72	94	89	100		
Artralgia		100	100	100	11	0	64	53
Linfadenopatía	54	48	69	74	56	47	32	35
Erupción	54	85	87	87	94	88	51	76
Esplenomegalia	14	22	65	55	56	29	32	
Pleuritis	25	15	12	53				
Pericarditis	25	23	10	37			15	

El exantema típico es una erupción maculopapular evanescente, de color rosa salmón, que se encuentra predominantemente en las extremidades proximales y el tronco, con afectación rara de la cara y las extremidades distales. A menudo acompañada de fiebre, la erupción puede ser levemente pruriginosa y confundirse con una alergia a medicamentos. Se ha descrito un fenómeno de Koebner. ^{1a} histología muestra inflamación perivascular de la dermis superficial con invasión de linfocitos e histiocitos, e inmunohistoquímica en ocasiones positiva para complemento e inmunoglobulina. ^{11, 23} La incidencia varía del 51% al 87%, con una media del 72,7%. ^{6, 11, 14, 23, 24} En tres casos, ^{25, 26, 27} también se describió una erupción purpuric vasculítica y una asociación con crioglobulinemia mixta se sugiere en uno de ellos. ²⁵

La artralgia y la artritis se encuentran en la mayoría de los pacientes con ESAD, con incidencias que van del 64% al 100%. ^{6, 11, 14, 24} Las articulaciones más frecuentemente afectadas son las rodillas, muñecas y tobillos, aunque también se ha descrito afectación de codo, hombro, articulaciones interfalángicas proximales y distales, articulaciones metacarpofalángicas y metatarsofalángicas, articulaciones temporomandibulares y cadera. ^{11, 23} En particular, las anomalías del carpo y del pericapito suelen ser más altas que en los casos de artritis reumatoide, lo que ofrece un medio para diferenciar clínicamente las dos entidades. Es de destacar que los cambios en la muñeca se presentan típicamente seis meses después del inicio de la enfermedad, con un estrechamiento progresivo del espacio articular en una distribución pericapitada o carpometacarpiana, y la anquilosis se desarrolla después de 1,5 a 3 años. ^{1, 28, 29} El patrón de la artritis es típicamente simétrico, y la mayoría de los pacientes desarrollan poliartritis y dolor articular asociado con picos de fiebre. Estas molestias suelen ser de corta duración y se resuelven a medida que disminuye la fiebre. El líquido de aspiración articular a menudo revela leucocitosis marcada, con predominio de neutrófilos (tabla 22). ^{11, 23}

Tabla 2 Manifestaciones articulares en ESAD articular crónica (% pacientes)

Manifestations in:	Study (No of patients)	
	Pouchot (62) ¹¹	Masson (65) ²³
Knee	82	69
Wrist	73	67
Ankle	55	38
PIP	47	44
Elbow	44	29
Shoulder	40	24
MCP	35	42
MTP	18	11
Hip	11	7
DIP	10	9
PIP	3	0
TMJ	3	4

Resultados de dos grandes series.

MCP, metacarpofalángica; MTP, metatarsofalángico ; DIP, interfalángica distal ; PIP, interfalángica proximal; ATM, articulación temporomandibular.

"La mayoría de los pacientes con ESAD tienen artralgias y artritis"

La mialgia es otra manifestación común, con una incidencia que varía del 56% al 84%. ^{6, 11, 14, 23}La distribución sigue siendo generalizada y aparece con mayor frecuencia con exacerbaciones de la fiebre. La miopatía inflamatoria rara vez se encuentra, aunque varios informes de casos han descrito un aumento de las enzimas musculares en el suero de los pacientes. ^{30, 31}

Las anomalías hepáticas, predominantemente hepatomegalia y anomalías en la bioquímica hepática, están presentes en aproximadamente el 50-75% de los pacientes, pero se ha sugerido que la disfunción hepática secundaria al uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) puede ser un cofactor importante. ^{6, 24, 32}La ESAD puede presentarse como pseudoangiocolitis. ³³La ictericia y la hepatitis aguda que provocan insuficiencia hepática y requieren un trasplante de hígado siguen siendo extremadamente raras. ^{34, 35}

Las manifestaciones menos frecuentes incluyen pleuritis (26,4%), pericarditis (23,8%) y esplenomegalia (43,9%). ^{6, 11, 14, 23, 24, 32, 36} Las complicaciones cardíacas adicionales que se han observado en menor grado incluyen taponamiento y miocarditis. ³⁷ Las manifestaciones pulmonares incluyen fibrosis, derrames pleurales y, en raras ocasiones, síndrome de dificultad respiratoria del adulto. ^{38, 39, 40}La enfermedad renal es rara y puede manifestarse como nefritis intersticial, glomerulitis subaguda, amiloidosis renal y, la más recientemente descrita, glomerulopatía colapsante. La última de ellas es una entidad relativamente recientemente reconocida, originalmente descrita en pacientes con VIH (nefropatía asociada al VIH) en la década de 1970, pero también se observa en pacientes sin VIH y se caracteriza por proteinuria intensa e insuficiencia renal rápidamente progresiva con mal pronóstico. ^{41, 42, 43, 44} Las complicaciones hematológicas (púrpura trombocitopénica trombótica, aplasia pura de glóbulos rojos) y las complicaciones neurológicas (parálisis de pares craneales, convulsiones, meningoencefalitis aséptica, síndrome de Miller - Fisher) son aún más raras. ^{11, 14, 43, 44, 45, 46, 47}

Hallazgos radiográficos y de laboratorio

El diagnóstico de *ESAD sigue siendo clínico*. A diferencia de otras enfermedades reumáticas sistémicas, *no se asocia con factor reumatoide (FR) ni anticuerpos antinucleares (ANA) positivos*, y este hecho se ha utilizado en varios conjuntos de criterios utilizados para definir la enfermedad. De hecho, el *perfil de laboratorio* de la enfermedad es un *reflejo de la inflamación sistémica y la cascada de citocinas presentes*. *La velocidad de sedimentación globular (VSG)* se elevó en prácticamente todos los pacientes en tres de las series más grandes descritas. También se puede encontrar que *umenta la proteína reactiva* ^{6, 11, 48} *C* (PCR). ⁴⁹ Las *anomalías hematológicas* comunes *incluyen leucocitosis*, que a menudo acompaña a un aumento de la actividad de la enfermedad, *anemia y trombocitosis*. ^{5, 6, 11}La *leucocitosis* es el resultado de una *neutrofilia* llamativa que *probablemente sea secundaria a la hiperplasia de granulocitos de la médula ósea*. ^{11, 50} En una serie de 62 pacientes, el 50% de los pacientes tenían recuentos de leucocitos periféricos > 15 × 10⁹ / l y el 37% tenían recuentos de glóbulos blancos (WBC) > 20 × 10⁹ células / l. ¹¹ La anemia por enfermedad crónica se observa con enfermedad activa, que a menudo vuelve a la normalidad cuando la enfermedad cede. ¹¹ *La trombocitosis reactiva es común*. La *pancitopenia* debe *alertar al médico sobre la presencia de síndrome hemofagocítico*, que se ha informado en la ESAD y *requiere un tratamiento inmunosupresor inmediato*. ⁵⁰Las anomalías de la coagulación son raras y consisten en prolongaciones del tiempo de tromboplastina parcial o del tiempo de protrombina; Se han descrito casos de coagulación intravascular diseminada que han provocado la muerte. ¹¹

Se pueden observar aumentos de la deshidrogenasa láctica, la aspartato aminotransferasa, la alanina aminotransferasa, la γ -glutamyltransferasa y la bilirrubina en hasta tres cuartas partes de los pacientes y con frecuencia se presentan de forma concomitante con fiebre y exacerbaciones de la artritis. ⁴ La biopsia hepática típicamente muestra una leve inflamación periportal con infiltración de monocitos. ¹¹

Recientemente, la ferritina sérica y la ferritina glicosilada han recibido mucha atención como marcadores de diagnóstico y actividad de la enfermedad. La ferritina, un reactivo de fase aguda, está íntimamente involucrado en los procesos inflamatorios, incluidos los mecanismos subyacentes al estrés oxidativo. La inflamación se asocia con una mayor producción de ferritina por el sistema histiocitos-macrófagos y / o una mayor liberación de los hepatocitos dañados. Varias citocinas, principalmente IL1 β , IL18, TNF α e IL6, parecen impulsar el aumento de la producción de ferritina. ⁵¹ Los niveles de ferritina en la ESAD suelen ser más altos que los que se encuentran en pacientes con otras enfermedades autoinmunes o inflamatorias. En la mayoría de los estudios, se ha utilizado un umbral para los niveles de ferritina sérica de 1000 ng / ml, cinco veces los límites superiores de lo normal (40-200 ng / ml), para sugerir ESAD. ⁵¹ No son infrecuentes niveles muy altos que oscilan entre 4000 ng / ml y 30 000 ng / ml, e incluso se han registrado niveles extremos de hasta 250 000 ng / ml. ⁵² Además, los niveles de ferritina sérica se correlacionan con la actividad de la enfermedad y, a menudo, se normalizan cuando la enfermedad entra en remisión. ^{53, 54, 55} La validez de la hiperferritinemia como herramienta de diagnóstico se evaluó en un estudio francés retrospectivo ⁵⁶ con 49 pacientes, donde un aumento de cinco veces en la ferritina sérica tuvo una sensibilidad del 80% y una especificidad del 41% y, de manera similar, en un estudio japonés ⁵⁷ con 82% de sensibilidad y 46% de especificidad. La utilidad de la ferritina sérica está limitada por el hecho de que también se pueden observar niveles muy altos en otras enfermedades, como enfermedad hepática (hemocromatosis, enfermedad de Gaucher), infecciones (sepsis, VIH), neoplasias (leucemia, linfomas) y, especialmente, en el síndrome hemofagocítico. ^{51, 52}

"La fracción glicosilada de ferritina es un marcador más específico de ESAD que la propia ferritina"

Un marcador de diagnóstico más específico que la ferritina puede ser su fracción glicosilada. En sujetos sanos, 50 a 80% de la ferritina está glicosilada, un proceso que brinda protección contra las enzimas proteolíticas. En las enfermedades inflamatorias, la saturación de los mecanismos de glicosilación hace que la fracción glicosilada descienda a 20 a 50%. Este fenómeno es particularmente frecuente en ESAD, donde la glicosilación de ferritina es a menudo <20%. Curiosamente, también se ha informado de glicosilación defectuosa de otros reactantes de fase aguda en ESAD. Se ha sugerido que, además de la saturación de los mecanismos de glicosilación, podrían existir otros mecanismos más específicos de la enfermedad, como la disminución del aclaramiento de proteínas no glicosiladas por el sistema histiocitos-macrófagos. ⁵¹ La ferritina glicosilada no se puede usar para controlar la actividad de la enfermedad o la respuesta al tratamiento, ya que permanece baja durante muchos meses después de que la enfermedad entra en remisión. ⁵⁸ Cuando se combinó con un aumento de cinco veces en suero de ferritina, la sensibilidad cayó al 43% y la especificidad se elevó al 93%. ⁵⁶ Es evidente que se necesitan mejores pruebas de diagnóstico y nuevas pruebas inmunológicas, como IL18, pueden resultar útiles en un futuro próximo para el diagnóstico, así como para controlar la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. ^{19, 59} Hasta el desarrollo de estas pruebas, los médicos continuarán utilizando las pruebas disponibles actualmente: hemograma completo y diferencial, VSG, PCR, ANA y RF (ambos negativos), pruebas de función hepática (LFT) y albúmina, ferritina y ferritina glicosilada. (si está disponible).

Las radiografías durante la fase aguda inicial de la enfermedad no suelen ser muy útiles para establecer el diagnóstico, ya que son normales o muestran inflamación de tejidos blandos, derrame articular o desmineralización periarticular leve. ¹¹ La gammagrafía ósea con radionúclidos y la resonancia magnética mejorada con gadolinio se evaluaron en series pequeñas y pueden demostrar ser modalidades de imagen más sensibles para el diagnóstico temprano y el tratamiento exitoso en el seguimiento. ¹⁶ En un estudio, el 41% de los pacientes desarrollaron un patrón distintivo de estrechamiento del espacio articular intercarpiano y carpometacarpiano (bilateral en 69%), que condujo a anquilosis pericapitada en 25% de los casos. ¹⁴ Otros investigadores también han informado de una tendencia a la anquilosis interfalángica distal, intertarsal y cigapofisaria cervical. ⁵² Los pacientes que tienen el patrón de enfermedad articular crónica a menudo presentan erosiones articulares. Un grupo francés ⁶⁰ informó una afectación grave frecuente de la cadera que requirió un reemplazo total de cadera, un hallazgo que no se repitió en un estudio japonés. ³⁶ Figura 11 muestra manifestaciones radiográficas de la artritis ESAD.

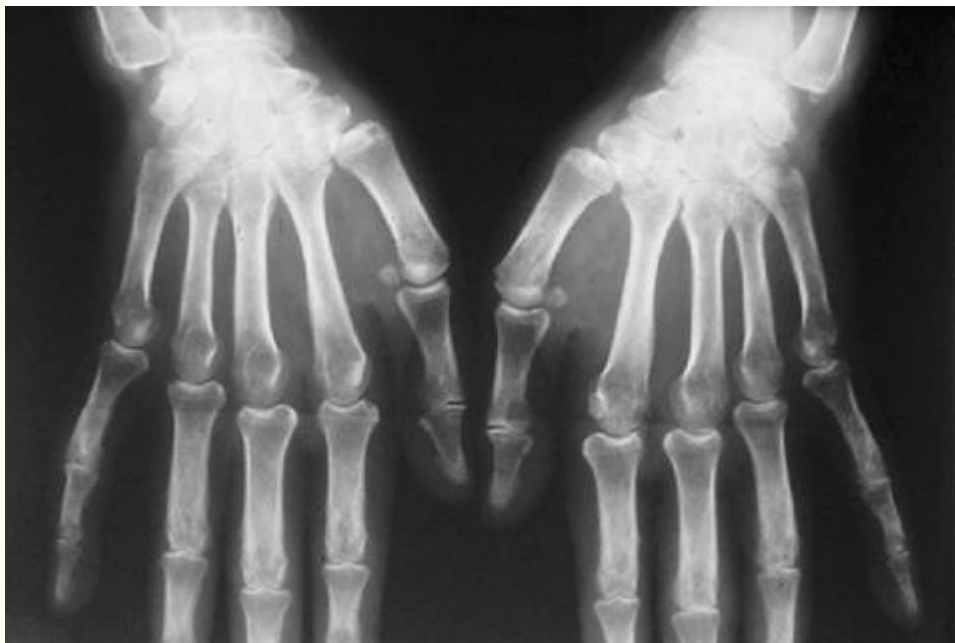


Figura 1 Los pacientes con ESAD a menudo desarrollan un patrón distintivo de estrechamiento del espacio articular intercarpiano y carpometacarpiano que puede conducir a anquilosis pericapitada. (Imagen reproducida con permiso de <http://www.cri-net.com>, consultado el 15 de febrero de 2006)

Actualmente, no se ha llegado a un consenso sobre si la ESAD y su contraparte juvenil (artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJ), ⁶¹ anteriormente conocida como enfermedad de Still pediátrica) representan el mismo continuo clínico en lugar de ser entidades distintas. El diagnóstico de AIJ de inicio sistémico es clínico y se basa en la presencia de manifestaciones características de la enfermedad, distintas de otras formas de AIJ, y una edad de inicio <16 años, mientras que el diagnóstico de ESAD requiere una edad de inicio > 18 años. Ambas entidades comparten características clínicas típicas, como el inicio brusco, los patrones de fiebre, la naturaleza transitoria de la erupción, la proporción casi igual entre mujeres y hombres, la artritis y la neutrofilia. ⁶² Además, investigaciones recientes han demostrado que un patrón similar de citocinas (IL6, IL18, TNF α) puede estar involucrado en la patogenia de ambos trastornos. A pesar de esas similitudes, otros estudios han reportado diferencias en los niveles de reactantes de fase aguda (ferritina, quimotripsina) ⁶³ y, especialmente, pronóstico. En los niños, el inicio de la enfermedad sistémica es típicamente entre los tres y los cinco años, y con frecuencia hay afectación de órganos. Los niños gravemente afectados por la AIJ de inicio sistémico tienen un riesgo significativo de discapacidad de por vida y hasta el 50% desarrolla una poliartritis crónica y destructiva 5 a 10 años después del diagnóstico ^{64, 65} que a menudo parece responder menos al tratamiento, incluso con tratamiento anti-TNF. ^{66, 67}

Diagnóstico

La presentación clínica de la ESAD es heterogénea y el espectro de diagnósticos diferenciales es amplio, incluidos los trastornos infecciosos, neoplásicos y autoinmunitarios, que deben descartarse antes de poder realizar el diagnóstico de ESAD. Los síndromes virales (por ejemplo, rubéola, citomegalovirus, virus de Epstein - Barr, paperas, virus Coxsackie, adenovirus) se pueden excluir si los síntomas persisten más de 3 meses. Las encuestas de infecciones, que incluyen cultivos y pruebas serológicas, pueden ser especialmente útiles al inicio de la enfermedad. Los trastornos neoplásicos que pueden imitar ESAD incluyen leucemia, linfoma y linfadenopatía angioblástica. Sin embargo, la presentación clínica puede diferir sustancialmente, con erupciones atípicas y / o agrandamiento aislado de los ganglios linfáticos. El perfil hematológico puede ayudar a diferenciar las entidades patológicas, ⁵² Ocasionalmente, la constelación de hallazgos (fiebre, dolor abdominal y linfadenopatía mesentérica) ha llevado a una laparotomía exploradora antes de considerar el diagnóstico de ESAD. ¹¹ Las condiciones comúnmente confundidas con la ESAD incluyen artritis reactiva y otras espondiloartropatías, síndrome hemofagocítico, dermatomiositis, síndrome de Kikuchi, síndrome de Sweet, trastornos granulomatosos y vasculitis. ^{52, 68}

Otra categoría de síndromes que pueden imitar las manifestaciones clínicas de la ESAD son los síndromes de fiebre periódica y, en particular, en este grupo de edad, la fiebre mediterránea familiar y el síndrome periódico asociado al receptor de TNF (TRAPS). Los pacientes con fiebre mediterránea familiar a menudo presentan episodios agudos autolimitados de fiebre acompañados de signos de peritonitis, pleuritis o sinovitis aguda, principalmente de rodilla, tobillo o cadera. El eritema similar a la erisipela puede acompañar a la fiebre, que no tiene el patrón cotidiano de la ESAD y suele durar uno a tres días. La enfermedad a menudo comienza en la niñez o en la adolescencia temprana. Un historial familiar significativo (incluido el origen étnico) junto con las distintas características clínicas y la respuesta a la colchicina pueden orientar al médico hacia el diagnóstico correcto, que puede verificarse, Gen *MEFV*. TRAPS comúnmente comienza en la niñez y también tiene una fuerte distribución familiar. Los ataques de fiebre duran más, 21 días en promedio, y se asocian con afectación ocular y con un parche eritematoso centrífugo distintivo. ⁶⁹

Se han publicado varios conjuntos de criterios de clasificación para ESAD. Todos se han desarrollado a partir de datos retrospectivos y clasifican los criterios como mayores o menores. Un estudio intentó validar estos criterios de clasificación: el criterio ⁵⁷ de Yamaguchi resultó ser el más sensible (93,5%), seguido por el ⁷⁰ de Cush (80,6%) y el ⁷¹ de Calabro (80,6%). Como no

hubo grupo de control, no se dispuso de validación de especificidad. ⁷²Más recientemente, un grupo francés ha propuesto un nuevo conjunto de criterios que, a diferencia de los descritos anteriormente, no contiene criterios de exclusión y tiene en cuenta los dos nuevos marcadores de enfermedad: la ferritina sérica y su fracción glicosilada. Este conjunto proporcionó una sensibilidad del 80,6% y una especificidad del 98,5%, que queda por validar en una población diferente antes de ser ampliamente aceptado. ²⁴ Tabla 33 compara los criterios de Yamaguchi con los criterios clínicos de Cush ampliamente utilizados y los criterios recientemente propuestos por Fautrel *et al.* ²⁴

Tabla 3 Criterios diagnósticos de ESAD

Yamaguchi <i>et al</i> ⁵⁷	Cus ⁷⁰	Fautrel <i>et al</i> ²⁴
Mayor		
Artralgia > 2 semanas	(2 puntos)	Pico de fiebre $\geq 39^\circ$
Fiebre > 39° , intermitente, ~ 1 semana	Fiebre cotidiana > 39°	Artralgia
Erupción típica	Erupción (evanescente) de Still	Eritema transitorio
WBC > 10000 (> 80% de granulocitos)	Leucocitos > 12,0 + VSG > 40 mm / 1 ^a h	Faringitis
	N RF y ANA negativos	PMN $\geq 80\%$
	Anquilosis carpiana	Ferritina glicosilada $\leq 20\%$
Menor		
Dolor de garganta	(1 punto)	
Linfadenopatía y / o esplenomegalia	Edad de inicio < 35 años	Erupción maculopapular
LFT anormal	Artritis	Leucocitos $\geq 10 \times 10^9 / l$
(-) ve ANA y RF	Dolor de garganta prodrómico	
	Participación de RES o LFT anormales	
	Serositis	
	Anquilosis cervical o tarsal	
Combinación de diagnóstico		
Criterio de exclusión		
Infecciones	ESAD probable : 10 puntos con 12 semanas de observación	4 criterios mayores o 3 mayores + 2 menores
Neoplasias	ESAD definida : 10 puntos con 6 meses de observación	
Enfermedades reumáticas		
Diagnóstico		
5 criterios (al menos 2 principales)		

RES, sistema reticuloendotelial; PMN, células polimorfonucleares.

Evolución y pronóstico

El curso clínico puede caer en tres patrones distintos, con importantes implicaciones pronósticas, cada una de las cuales afecta aproximadamente a un tercio de los pacientes con ESAD. ^{52, 73}

- El patrón *autolimitado* o *monocíclico* se caracteriza por síntomas sistémicos (**fiebre, exantema, serositis y organomegalia**). La mayoría de los pacientes logra la remisión en un año (la mediana del tiempo es de 9 meses) desde el primer y único episodio de la enfermedad. ⁶
- Los pacientes con patrón *sistémico intermitente* o policíclico experimentan **brotes recurrentes**, con o sin sintomatología articular. Hay una remisión completa entre los brotes, que pueden tener años de diferencia y tienden a ser más leves que el episodio inicial. ¹¹
- El patrón *articular crónico* está dominado por las **manifestaciones articulares** que pueden ser graves y provocar destrucción articular. En una serie, el 67% de los pacientes de este grupo requirieron al menos un reemplazo total de la articulación después de una mediana de 28 (13 a 60) meses desde el inicio de la enfermedad. ⁶

Los pacientes con enfermedad articular crónica generalmente tienen más discapacidad y peor pronóstico que los pacientes con síntomas sistémicos solamente. La erupción, la poliartritis y la afectación de la articulación de la raíz (hombro, cadera) al inicio de la enfermedad fueron predictores de un patrón articular crónico en un estudio retrospectivo. ¹¹ Los pacientes con

enfermedad sistémica tienen un pronóstico favorable, con complicaciones sólo raras graves de la enfermedad (pericarditis, taponamiento, coagulación intravascular difusa, amiloidosis, enfermedad hepática e insuficiencia respiratoria) o el tratamiento (infecciones, sangrado gastrointestinal, etc.).⁶

Tratamiento

El tratamiento de la ESAD ha sido exclusivamente empírico, con datos sobre la eficacia del tratamiento extrapolados de informes de casos y estudios retrospectivos a pequeña escala. Estos se han visto confundidos aún más por regímenes de tratamiento frecuentemente inconsistentes y una proliferación de descripciones cualitativas de los datos. Aunque la baja incidencia de ESAD dificulta la realización de ensayos de tratamiento prospectivos y controlados, se necesitan estándares más altos de interpretación y presentación de los datos retrospectivos existentes.

El tratamiento de la ESAD se ha centrado en el uso de NSAID, esteroides y agentes antirreumáticos para controlar la fiebre, la artritis y la enfermedad sistémica, comenzando con el tratamiento de la ESAD por Bywaters en 1971.¹ La evidencia de la eficacia variable de estos tratamientos en la ESAD fue posteriormente aclarado en varios estudios retrospectivos, incluido un estudio multicéntrico en Francia de 65 pacientes con ESAD.⁷⁴ El tratamiento inicial de estos pacientes comprendió aspirina en 23 pacientes, AINE en 21 pacientes y glucocorticoides en 21 pacientes. La enfermedad en aproximadamente el 12% de los pacientes se controló con monoterapia con AINE, en comparación con el 7% y el 15% en estudios anteriores.^{11, 14} El 88% de los pacientes requirió prednisona además de AINE en algún momento, y el 46% de los pacientes requirió tratamiento de mantenimiento con prednisona. Un estudio posterior enfatizó la relativa ineficacia de los salicilatos y sugirió indometacina y naproxeno como representantes de clase más útiles.⁶

Dado que la monoterapia con AINE es eficaz para controlar la enfermedad sólo en 7 a 15% de los pacientes, la mayoría de los pacientes se tratan con esteroides en algún momento de la evolución de la enfermedad, con respuestas que oscilan entre el 76% y el 95%.^{6, 70, 74, 75} La eficacia de los glucocorticoides fue demostrada por Wouters *et al*, quienes demostraron que 16/21 (76%) pacientes respondieron favorablemente a los glucocorticoides administrados para el control de enfermedades sistémicas y articulares. Sin embargo, ocho de los que recibieron una dosis de mantenimiento de 10 a 15 mg / día de prednisona para los síntomas artríticos desarrollaron una destrucción articular grave a pesar del tratamiento con esteroides.⁶ En el estudio de Masson *et al*, se requirió tratamiento de mantenimiento con prednisona además del uso de AINE en 30 pacientes (46%), y 57 pacientes (89%) requirieron prednisona en algún momento durante su enfermedad.⁷⁴ Larson y Bywaters encontraron requisitos similares para el uso de esteroides en el 50%³ y el 54%¹ de sus cohortes de pacientes, respectivamente.

"La mayoría de los pacientes con ESAD necesitarán tratamiento con corticosteroides en algún momento del curso de su enfermedad"

Parece haber una necesidad creciente de tratamiento con esteroides según el patrón de la enfermedad. Se requirió prednisona para el 57% de los pacientes con ESAD autolimitada, el 67% intermitente y el 77% con ESAD articular crónica.¹¹ La utilidad de la metilprednisolona intravenosa en pulsos para tratar enfermedades refractarias a la prednisona oral y la disponibilidad de dexametasona como alternativa a la prednisona también se ha demostrado en informes de casos y series pequeñas.^{76, 77} En conjunto, los estudios indican la necesidad de un tratamiento con esteroides en la mayoría de los pacientes con ESAD. Dentro de esta población, la enfermedad en la mayoría de los pacientes está bien controlada. Las pautas para el uso de esteroides se derivan de su uso en la enfermedad de Still juvenil. Las dosis elevadas de prednisona deben limitarse a seis meses para el tratamiento de la enfermedad sistémica refractaria a los AINE, que se presenta con anemia persistente, pericarditis, serositis y aumento de las enzimas hepáticas.^{4, 52}

El uso de fármacos remitentes en la ESAD se caracteriza por la ausencia de ensayos prospectivos y clínicamente controlados, lo que ha demostrado ser un problema adicional debido a la eficacia poco clara de los fármacos antirreumáticos en estudios de casos anecdóticos y estudios retrospectivos a pequeña escala. En términos generales, estos estudios sugieren que el uso de fármacos antirreumáticos debe reservarse para los casos en los que falla la combinación de AINE y esteroides, o en los que se desea una reducción del requerimiento de esteroides, ya sea por falta de tolerancia o por eventos adversos. Los agentes antirreumáticos que se han estudiado incluyen ciclosporina A,⁷⁸ hidroxiclороquina, oro, penicilamina, azatioprina, ciclofosfamida y metotrexato (MTX), con un éxito modesto y una respuesta general en los estudios de aproximadamente el 40%.^{9, 14, 70, 79, 80, 81} En un estudio de Wouters *et al*, de 18 ensayos de fármacos antirreumáticos utilizados en 13 pacientes con enfermedad refractaria a los AINE y corticosteroides, solo ocho (44%) demostraron ser clínicamente eficaces. La lista de fármacos antirreumáticos utilizados incluyó hidroxiclороquina (0/3 encuestados), oro (6/8 encuestados), penicilamina (4/6 encuestados) y azatioprina (0/1 encuestados).⁶

Masson *et al* demostraron que 22/65 (34%) pacientes requirieron tratamiento remitente adicional para mantener el control de la enfermedad, 20 (91%) de los cuales estaban recibiendo prednisona de forma concomitante.⁷⁴ De los 13 pacientes que recibieron MTX como agente remitente en ese grupo, 11 (85%) pudieron reducir gradualmente la dosis de prednisona. De manera similar, Fautrel *et al*, en un estudio de 26 pacientes diagnosticados con ESAD refractaria, encontraron que 23 (88%) pacientes respondieron al tratamiento con dosis bajas de MTX (11,5 (3,6) mg / semana), con 18/23 (78%) entrando en remisión completa. Además, la ingesta diaria de prednisona disminuyó en un 69% y 11 (42%) de estos 26 pacientes pudieron suspender la prednisona por completo.⁸² La poliartritis fue particularmente susceptible al tratamiento con MTX y se resolvió por completo en muchos casos, mientras que el efecto del MTX sobre las manifestaciones no articulares de la ESAD estuvo menos definido. Los efectos secundarios del tratamiento con MTX incluyeron aumentos leves de las LFT, ginecomastia, náuseas y vómitos e infección por varicela zóster. Se produjeron infecciones graves (neumonitis por *Legionella* y nocardiosis cerebral) cuando se utilizaron dosis más altas de MTX (40 y 50 mg / día).⁸³

El uso de gammaglobulina intravenosa (IVIG) en ESAD también se ha descrito en el tratamiento de brotes y enfermedad refractaria a los AINE, con respuestas (13/15, acumulativamente) observadas en dosis que varían de 0,4 a 2 g / kg / día durante 2– 5 días y remisión de 2 a 53 meses. ^{84, 85, 86} Curiosamente, la IVIG puede tener un papel en la inducción de la remisión y el control de la enfermedad temprana antes del uso de esteroides, con Vignes *et al* demostrando una ausencia de brotes en 4/7 pacientes después del cese de la IVIG hasta el final del período de estudio; tres de esos respondedores pudieron eventualmente discontinuar el uso de AINE. ⁸⁶ Los siete pacientes fueron diagnosticados relativamente recientemente, con una duración media (DE) de ESAD antes de la primera infusión de IVIG de 32,5 (22) días. ⁸⁶ Los resultados deben interpretarse con cautela, ya que el grupo con enfermedad temprana puede incluir pacientes que entrarán en remisión espontánea y la eficacia de cualquier agente terapéutico puede estar sobreestimada. Queda por estudiar si se puede inducir la remisión en pacientes diagnosticados con ESAD crónica. Además, la IVIG en combinación con micofenolato de mofetilo se utilizó con éxito en un caso de glomerulopatía colapsante grave asociada con ESAD. ⁴¹

También se han empleado agentes bloqueadores del TNF en estudios no controlados. ^{87, 88, 89} Etanercept junto con MTX y corticosteroides fue utilizado con éxito por Asherson y Pascoe en un solo paciente cuando habían fallado múltiples fármacos inmunosupresores y plasmaféresis. ²⁷ En un ensayo abierto de etanercept (25 mg dos veces por semana, con un aumento a tres veces por semana a las 8 semanas si no se observó mejoría) en una cohorte de 12 pacientes, la adición del receptor de TNF soluble a los regímenes previos al estudio de prednisona, MTX y AINE condujeron a una mejora del 67% en el número de articulaciones sensibles y una mejora del 63% en el número de articulaciones inflamadas al final de la prueba de 6 meses. ⁸⁸ Además, el uso de etanercept en un paciente con enfermedad de Still y síndrome nefrótico debido a amiloidosis renal AA, una rara complicación de la enfermedad, produjo una mejoría de la proteinuria. ⁹⁰ Los efectos secundarios asociados con el tratamiento con etanercept en ESAD incluyen reacciones en el lugar de la inyección, ⁸⁸ brotes de enfermedad paradójica, ⁸⁸ erupción cutánea, ⁸⁸ complicaciones infecciosas (sinusitis, ⁸⁸ listeriosis, ⁹¹ abscesos cutáneos ⁹²), enfermedades del tracto respiratorio superior ⁸⁸ y diarrea. ⁸⁸

El uso de infliximab, el anticuerpo anti-TNF α quimérico monoclonal, también se ha informado en varios ensayos de etiqueta abierta para ser efectivo en ESAD. ⁹³ En un estudio de tres pacientes con ESAD crónica que no respondieron al tratamiento convencional con prednisona y MTX, la adición de infliximab (3 mg / kg en las semanas 0, 2, 6 y cada 8 semanas a partir de entonces) condujo a disminuciones en la VSG, PCR, suero ferritina, fiebre y mejorías en la evaluación global tanto del paciente como del médico en la semana 2, que se extendió hasta el final del ensayo en la semana 50. La mejoría clínica también permitió una disminución gradual de la dosis de prednisona, de 15 a 30 mg / día a 7 a 12 mg / día. ⁸⁹

En una serie de casos griega, cuatro pacientes refractarios a altas dosis de corticosteroides y MTX respondieron favorablemente al tratamiento con infliximab 3 mg / kg. Los cuatro pacientes entraron en remisión poco después de su primera infusión, y los índices de inflamación sérica siguieron de cerca la mejoría clínica. Los corticosteroides sistémicos se redujeron rápidamente y se mantuvo la remisión a largo plazo. ⁹⁴

La eficacia de infliximab en MTX + ESAD resistente a corticosteroides también fue informada por Huffstutter y Sienknecht (dos pacientes), ⁹⁵ Bonilla Hernan *et al* (dos pacientes), ⁹⁶ Caramaschi *et al* (un paciente), ⁹⁷ y Dilhuydy *et al* (un paciente). ⁹⁸ Se encontró que el infliximab a una dosis de 5 mg / kg es eficaz en un paciente con ESAD temprano que era resistente a los esteroides y no era elegible para el tratamiento con MTX. ⁹⁹ Una serie europea de ocho pacientes (tres hombres, cinco mujeres) diagnosticados con ESAD, intentó evaluar el resultado a largo plazo de los pacientes tratados con infliximab (3-5 mg / kg) después de que su tratamiento con corticosteroides y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad tradicionales había fracasado. Siete de cada ocho pacientes tuvieron una respuesta positiva con una rápida mejoría tanto en la respuesta clínica como serológica y cinco (cuatro en la fase articular aguda y uno en la crónica) entraron en remisión a largo plazo, incluso después de suspender el tratamiento. Los respondedores que no entraron en remisión a largo plazo incluyeron un paciente con enfermedad intermedia que se cambió a etanercept después de experimentar una reacción a la infusión y un segundo paciente con enfermedad articular crónica que requirió tratamiento continuo con infliximab para controlar la artritis grave. ¹⁰⁰

Un estudio observacional más amplio (20 pacientes) informó la experiencia francesa con el uso de inhibidores del TNF en la ESAD resistente a corticosteroides (y MTX). ⁹² La manifestación de la enfermedad fue sistémica en cinco y poliarticular en 15 pacientes. Diez pacientes recibieron solo infliximab, cinco solo etanercept y cinco fueron tratados con ambos fármacos de forma consecutiva. Después de un seguimiento medio (DE) de 13 (14) meses, se observó una remisión completa en cinco pacientes (uno tratado con etanercept y cuatro tratados con infliximab). La mayoría de los pacientes (16/25 tratamientos) lograron una remisión parcial: 7/10 estaban recibiendo etanercept y 9/15 infliximab. Aunque el diseño del estudio no permite comparaciones definitivas entre los dos agentes (infliximab vs etanercept), pareció haber una tendencia hacia la eficacia diferencial de los agentes anti-TNF. Infliximab indujo cuatro remisiones completas y duraderas, mientras que etanercept produjo una, aunque en un paciente tratado concomitantemente con 80 mg de prednisolona / día y 100 mg de azatioprina / día. Ocurrieron cuatro fracasos de tratamiento, divididos igualmente entre ambos tratamientos y todos ocurrieron en pacientes con inicio de la enfermedad en la infancia, probablemente representando casos de AIJ de inicio sistémico (o enfermedad de Still juvenil), una afección que ha demostrado ser menos sensible al anti-TNF tratamiento. ^{66, 67}

El uso de infliximab en ESAD se ha asociado con efectos secundarios raros, aunque ocasionalmente graves, que incluyen reacciones a la infusión, ^{97, 100} erupciones cutáneas, ^{89, 99} bronquitis y neumonía recurrentes, ⁹² neumonitis, ¹⁰¹ insuficiencia cardíaca, ⁹² visión borrosa, ⁹² y hepatitis fulminante en un paciente con hepatitis B concomitante ¹⁰²

Se cree que la IL6 es una citocina proinflamatoria importante en la patogénesis de la enfermedad y un objetivo prometedor, especialmente con el desarrollo de tratamientos anti-IL6. El informe de un caso demostró una marcada disminución de la PCR, defervescencia y mejorías de la artralgia en la ESAD refractaria al MTX, ciclosporina A y prednisolona, después de la administración de anticuerpo monoclonal anti-IL6 humana (ARM). ¹⁰³

Más recientemente, el bloqueo de IL1 ha surgido como una posible nueva opción terapéutica. En primer lugar, se informó que era eficaz en un paciente con ESAD refractaria, para quien múltiples fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (MTX, sulfasalazina, ciclosporina A), IgIV e inhibidores del TNF no habían logrado producir una remisión sostenida y la administración prolongada de corticosteroides había resultado en graves efectos secundarios. Cuando se añadió anakinra 100 mg por vía subcutánea / día a MTX 25 mg / semana, una dosis moderada de prednisolona (20 mg / día) y naproxeno, el paciente informó de una disminución de los síntomas artríticos y sistémicos en semanas, paralela a una normalización de los niveles séricos. Reactantes de fase aguda. El paciente logró una remisión prolongada cuando se le administró MTX + anakinra. ¹⁰⁴ En la reunión EULAR de 2004, un informe de Haraoui *et al.* describieron el tratamiento exitoso de tres pacientes con ESAD crónica refractaria con 100 mg diarios de anakinra subcutáneo. Se observó una mejoría clínica a los pocos días de comenzar el tratamiento y finalmente permitió que la dosis de prednisona se redujera significativamente. ¹⁰⁵ También en esta reunión, Aelion *et al* informaron el resultado exitoso de anakinra 100 mg diarios por vía subcutánea en dos pacientes con ESAD persistente. La mejoría clínica se observó de nuevo en días en un paciente y en unas pocas semanas en el otro. Se informó que el primer paciente se encontraba en remisión completa cuando recibió anakinra solo, con valores de laboratorio normalizados. Al otro paciente se le retiraron los corticosteroides y se mantuvo estable con un régimen combinado de anakinra y MTX oral (10 mg / semana). ¹⁰⁶ Más recientemente, otro estudio también mostró la eficacia de anakinra en el tratamiento de cuatro pacientes con ESAD que eran refractarios al tratamiento con corticosteroides y MTX. Curiosamente, dos de los cuatro pacientes habían sido tratados sin éxito anteriormente con etanercept, que se había agregado al régimen estándar de MTX + corticosteroides. En los cuatro casos, los pacientes respondieron rápidamente a anakinra; En cuestión de días, los síntomas se resolvieron y los valores de laboratorio (recuento de leucocitos, ferritina, PCR) se normalizaron.

Cabe mencionar que cuando se suspendió la administración de anakinra en dos ocasiones, la enfermedad recayó en unos días, con la reaparición de fiebre, artritis y erupción acompañada de un aumento en los marcadores de laboratorio (recuento de leucocitos, ferritina, PCR). Ambos pacientes respondieron rápidamente cuando se reinició anakinra. La remisión se prolongó y permitió la disminución gradual de la dosis de prednisona y la eventual interrupción en tres de cada cuatro pacientes. ¹⁰⁷ Se necesitan estudios controlados multicéntricos para validar estos primeros estudios abiertos.

Figura 22 muestra de forma esquemática nuestras recomendaciones para una estrategia de tratamiento, teniendo en cuenta los datos recientes sobre agentes biológicos.

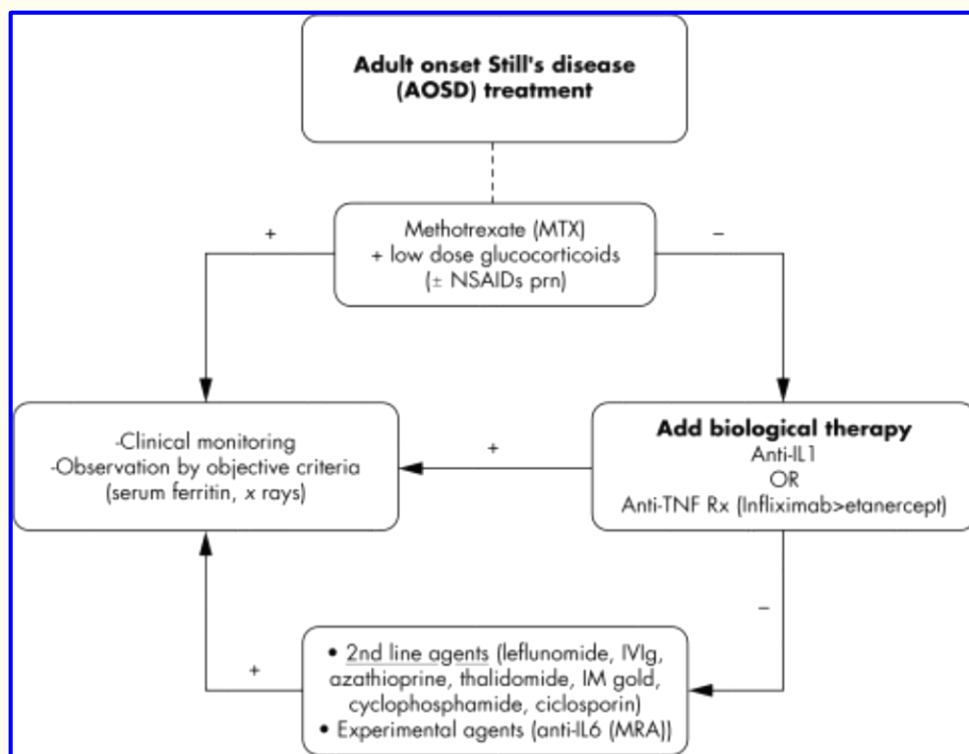


Figura 2 Algoritmo terapéutico para ESAD.

Abreviaturas

ANA - antinuclear antibodies

ESAD - enfermedad de Still del adulto

TEA - enfermedad de Still del adulto

CRP - proteína C reactiva

ESR - velocidad de sedimentación de eritrocitos

IFNγ - interferón γ

IL - interleucina

AIJ: artritis idiopática juvenil

IVIG - gammaglobulina intravenosa

LFT: pruebas de función hepática

MTX - metotrexato

AINE: fármaco antiinflamatorio no esteroideo

RF - factor reumatoide

TNF α - factor de necrosis tumoral α

TRAPS: síndrome periódico asociado al receptor de TNF

WBC - glóbulo blanco

Notas al pie

Conflicto de intereses: Ninguno.

Referencias

1. Bywaters E G. Enfermedad de Still en el adulto. *Ann Rheum Dis* 1971 30 121-133. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Bannatyne GA, Wohlmann A S. Artritis reumatoide: su historia clínica, etiología y patología. *Lancet* 1896 1 1120–1125. [[Google Académico](#)]
3. Larson E B. Enfermedad de Still del adulto: reconocimiento de un síndrome clínico y experiencia reciente. *West J Med* 1985 142 665–671. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. van de Putte LB, Wouters J M. Enfermedad de Still de inicio en el adulto. *Baillieres Clin Rheumatol* 1991 5 263-275. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
5. Ohta A, Yamaguchi M, Kaneoka H, Nagayoshi T, Hiida M. Enfermedad de Still del adulto: revisión de 228 casos de la literatura. *J Rheumatol* 1987 14 1139-1146. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
6. Wouters JM, van de Putte L B. Enfermedad de Still del adulto; características clínicas y de laboratorio, tratamiento y evolución de 45 casos. *QJ Med* 1986 61 1055–1065. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
7. Magadur - Joly G, Billaud E, Barrier JH, Penneç YL, Masson C, Renou P. *et al*. Epidemiología de la enfermedad de Still del adulto: estimación de la incidencia mediante un estudio retrospectivo en el oeste de Francia. *Ann Rheum Dis* 1995 54 587-590. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Wakai K, Ohta A, Tamakoshi A, Ohno Y, Kawamura T, Aoki R, Prevalencia e incidencia estimadas de la enfermedad de Still en adultos: hallazgos de una encuesta epidemiológica nacional en Japón *et al J Epidemiol* 1997 7 221–225. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
9. Wouters JM, van Rijswijk MH, van de Putte L B. Enfermedad de Still de inicio en la edad adulta en ancianos: informe de dos casos. *J Rheumatol* 1985 12 791–793. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
10. Sampalis JS, Medsger TA, Jr, Fries JF, Yeardon C, Senecal JL, Myhal D. *et al* Factores de riesgo para la enfermedad de Still del adulto. *J Rheumatol* 1996 23 2049–2054. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
11. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, Carette S, Decary F, Salusinsky - Sternbach M. *et al* Enfermedad de Still del adulto: manifestaciones, curso de la enfermedad y resultado en 62 pacientes. *Medicina (Baltimore)* 1991 70 118-136. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
12. Wouters JM, van der Veen J, van de Putte LB, de Rooij D J. Enfermedad de Still del adulto e infecciones virales. *Ann Rheum Dis* 1988 47 764–767. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Escudero FJ, Len O, Falco V, de Sevilla TF, Sellas A. Infección por rubéola en la enfermedad de Still del adulto. *Ann Rheum Dis* 2000 59 493 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Ohta A, Yamaguchi M, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima H, Kashiwagi H. *et al* Enfermedad de Still del adulto: una encuesta multicéntrica de pacientes japoneses. *J Rheumatol* 1990 17 1058–1063. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
15. Pérez C, Artola V. Enfermedad de Still del adulto asociada con la infección por *Mycoplasma pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2001 32 E105 – E106. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
16. Kadar J, Petrovicz E. Enfermedad de Still del adulto. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004 18 663–676. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

17. Chen DY, Lan JL, Lin FJ, Hsieh TY, Wen M C. Predominio de la citocina Th1 en sangre periférica y tejidos patológicos de pacientes con enfermedad de Still activa no tratada del adulto. *Ann Rheum Dis* 2004 63 1300-1306. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Hoshino T, Ohta A, Yang D, Kawamoto M, Kikuchi M, Inoue Y. *et al* Niveles elevados de interleucina 6 sérica, interferón gamma y factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con enfermedad de Still del adulto. *J Rheumatol* 1998 25 396–398. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
19. Kawashima M, Yamamura M, Tani M, Yamauchi H, Tanimoto T, Kurimoto M. *et al*. Niveles de interleucina-18 y sus inhibidores de unión en la circulación sanguínea de pacientes con enfermedad de Still de inicio en el adulto. *Arthritis Rheum* 2001 44 550–560. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
20. Sugiura T, Kawaguchi Y, Harigai M, Terajima - Ichida H, Kitamura Y, Furuya T. *et al*. Asociación entre la enfermedad de Still del adulto y los polimorfismos del gen de la interleucina 18. *Genes Immun* 2002 3 394–399. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
21. Fujii T, Nojima T, Yasuoka H, Satoh S, Nakamura K, Kuwana M. *et al* Perfiles de citocinas e inmunogenéticos en pacientes japoneses con enfermedad de Still del adulto. Asociación con enfermedad articular crónica. *Reumatología (Oxford)* 2001 40 1398–1404. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
22. Hoshino T, Ohta A, Nakao M, Ota T, Inokuchi T, Matsueda S. *et al*. TCR gamma delta + linfocitos T en sangre periférica de pacientes con enfermedad de Still del adulto. *J Rheumatol* 1996 23 124-129. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
23. Masson C, Le Loet X, Liote F, Renou P, Dubost JJ, Boissier M C. *et al* Enfermedad de Still del adulto: parte I. Manifestaciones y complicaciones en sesenta y cinco casos en Francia. *Rev Rhum Engl Ed* 1995 62 748–757. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
24. Fautrel B, Zing E, Golmard JL, Le Moel G, Bissery A, Rioux C. *et al*. Propuesta de un nuevo conjunto de criterios de clasificación para la enfermedad de Still del adulto. *Medicina (Baltimore)* 2002 81 194-200. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
25. Elezoglou AV, Giamarellos - Bourboulis E, Katsilambros N, Sfikakis P P. Vasculitis cutánea asociada con crioglobulinemia mixta en la enfermedad de Still del adulto. *Clin Exp Rheumatol* 2003 21 405–406. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
26. Bamberg P, Thomas RJ, Malhotra HS, Kaur U, Bhusnurmath SR, Deodhar S D. Enfermedad de Still de inicio en el adulto: experiencia clínica con 18 pacientes durante 15 años en el norte de la India. *Ann Rheum Dis* 1992 51 529-532. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Asherson RA, Pascoe L. Enfermedad de Still de inicio en adultos: respuesta a Enbrel. *Ann Rheum Dis* . 2002; 61: 859–60; respuesta del autor 860, [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)]
28. Bjorkengren AG, Pathria MN, Sartoris DJ, Terkeltaub R, Esdaile JM, Weisman M. *et al* Alteraciones del carpo en la enfermedad de Still del adulto, la artritis crónica juvenil y la artritis reumatoide del adulto: estudio comparativo. *Radiología* 1987 165 545-548. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
29. Medsger TA, Jr, Christy W C. Artritis carpiana con anquilosis en la enfermedad de Still de aparición tardía. *Arthritis Rheum* 1976 19 232–242. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
30. Moreno - Alvarez MJ, Citera G, Maldonado - Cocco JA, Taratuto A L. Enfermedad de Still del adulto y miositis inflamatoria. *Clin Exp Rheumatol* 1993 11 659–661. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
31. Samuels AJ, Berney SN, Tourtellotte CD, Artymyshyn R. Coexistencia de enfermedad de Still del adulto y polimiositis con rabdomiólisis tratada con éxito con metotrexato y corticosteroides. *J Rheumatol* 1989 16 685–687. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
32. Andres E, Kurtz JE, Perrin AE, Pflumio F, Ruellan A, Goichot B. *et al* Estudio monocéntrico retrospectivo de 17 pacientes con enfermedad de Still del adulto, con especial atención a las anomalías hepáticas. *Hepatology* 2003 50 192-195. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
33. Marie I, Ducrotte P, Riachi G, Francois A, Levesque H, Courtois H. Pseudoangiocholitis que revela la enfermedad de Still del adulto. *Dig Dis Sci* 2004 49 627–628. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
34. McFarlane M, Harth M, Wall W J. Trasplante de hígado en la enfermedad de Still del adulto. *J Rheumatol* 1997 24 2038-2041. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
35. Dino OPG, Giannuoli G, Sciarrino E, Pouyet M, Pagliaro L. Insuficiencia hepática fulminante en la enfermedad de Still del inicio del adulto. *J Rheumatol* 1996 23 784–785. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
36. Fujii T, Suwa A, Mimori T, Akizuki M. Artritis crónica y relación carpo: metacarpiana en pacientes japoneses con enfermedad de Still del adulto. *J Rheumatol* 1998 25 2402–2407. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
37. Sachs RN, Talvard O, Lanfranchi J. Miocarditis en la enfermedad de Still del adulto. *Int J Cardiol* 1990 27 377–380. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
38. Hirohata S, Kamoshita H, Taketani T, Maeda S. Enfermedad de Still del adulto complicada con dificultad respiratoria en adultos. *Arch Intern Med* 1986 146 2409–2410. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
39. Stoica GS, Cohen RI, Rossoff L J. Enfermedad de Still del adulto e insuficiencia respiratoria en una mujer de 74 años. *Postgrad Med J* 2002 78 97–98. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

40. Suleiman M, Wolfowitz E, Boulman N, Levy Y. Enfermedad de Still de inicio en el adulto como causa de SDRA e insuficiencia respiratoria aguda. *Scand J Rheumatol* 2002 31 181–183. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
41. Bennett AN, Peterson P, Sangle S, Hangartner R, Abbs IC, Hughes G R. *et al* Enfermedad de Still del adulto y glomerulopatía colapsante: tratamiento exitoso con inmunoglobulinas intravenosas y micofenolato de mofetilo. *Reumatología (Oxford)* 2004 43 795–799. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
42. Kumar S, Sheaff M, Yaqoob M. Glomerulopatía colapsante en la enfermedad de Still del adulto. *Am J Kidney Dis* 2004 43 e4–10. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
43. Wendling D, Hory B, Blanc D. Enfermedad de Still del adulto y glomerulonefritis mesangial. Informe de dos casos. *Clin Rheumatol* 1990 9 95–99. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
44. Wendling D, Humbert PG, Billerey C, Fest T, Dupond J L. Enfermedad de Still del adulto y amiloidosis renal relacionada. *Ann Rheum Dis* 1991 50 257–259. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Markusse HM, Stolk B, van der Mey AG, de Jonge - Bok JM, Heering K J. Pérdida auditiva neurosensorial en la enfermedad de Still de inicio en adultos. *Ann Rheum Dis* 1988 47 600–602. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Denault A, Dimopoulos MA, Fitzcharles M A. Meningoencefalitis y neuropatía periférica que complican la enfermedad de Still del adulto. *J Rheumatol* 1990 17 698–700. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
47. Desai SS, Allen E, Deodhar A. Miller Síndrome de Fisher en la enfermedad de Still de inicio en el adulto: reporte de un caso y revisión de la literatura de otras manifestaciones neurológicas. *Reumatología (Oxford)* 2002 41 216–222. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
48. Esdaile JM, Tannenbaum H, Hawkins D. Enfermedad de Still del adulto. *Am J Med* 1980 68 825–830. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
49. Akritidis N, Sakkas L I. Enfermedad de Still de inicio en el adulto. 16 casos. *Presse Med* 1995 24 1207–1208. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
50. Min JK, Cho CS, Kim HY, Oh E J. Hallazgos en la médula ósea en pacientes con enfermedad de Still del adulto. *Scand J Rheumatol* 2003 32 119–121. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
51. Fautrel B. Niveles de ferritina en adultos con enfermedad de Still: ¿algo de azúcar? *Columna vertebral articular* 2002 69 355–357. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
52. Cush J J. Enfermedad de Still del adulto. *Bull Rheum Dis* 2000 49 1–4. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
53. Akritidis N, Giannakakis I, Giouglis T. Niveles de ferritina y respuesta al tratamiento en pacientes con enfermedad de Still del adulto. *J Rheumatol* 1996 23 201–202. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
54. Akritidis N, Giannakakis Y, Sakkas L. Niveles de ferritina sérica muy altos en la enfermedad de Still del adulto. *Br J Rheumatol* 1997 36 608–609. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
55. Van Reeth C, Le Moel G, Lasne Y, Revenant MC, Agneray J, Kahn M F. *et al*. La ferritina sérica y las isoferritinas son herramientas para el diagnóstico de la enfermedad de Still del adulto activo. *J Rheumatol* 1994 21 890–895. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
56. Fautrel B, Le Moel G, Saint-Marcoux B, Taupin P, Vignes S, Rozenberg S. *et al*. Valor diagnóstico de ferritina y ferritina glicosilada en la enfermedad de Still del inicio del adulto. *J Rheumatol* 2001 28 322–329. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
57. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H. *et al* Criterios preliminares para la clasificación de la enfermedad de Still del adulto. *J Rheumatol* 1992 19 424–430. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
58. Vignes S, Le Moel G, Fautrel B, Wechsler B, Godeau P, Piette J C. El porcentaje de ferritina sérica glicosilada permanece bajo durante el curso de la enfermedad de Still de inicio en el adulto. *Ann Rheum Dis* 2000 59 347–350. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Kawaguchi Y, Terajima H, Harigai M, Hara M, Kamatani N. Interleukin - 18 como un marcador de diagnóstico novedoso e indicador de la gravedad de la enfermedad en la enfermedad de Still de inicio en la edad adulta. *Arthritis Rheum* 2001 44 1716–1717. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
60. Cabane J, Michon A, Ziza JM, Bourgeois P, Blety O, Godeau P. *et al*. Comparación de la evolución a largo plazo de la enfermedad de Still de aparición en la edad adulta y la aparición en la juventud, ambos seguidos durante más de 10 años. *Ann Rheum Dis* 1990 49 283–285. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
61. Dinarello C A. Bloqueo de IL-1 en inflamación sistémica. *J Exp Med* 2005 201 1355–1359. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Luthi F, Zufferey P, Hofer MF, So A K. "Enfermedad de Still de inicio en la adolescencia": características y resultado en comparación con la enfermedad de Still de inicio en la edad adulta. *Clin Exp Rheumatol* 2002 20 427–430. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
63. Sobieska M, Fassbender K, Aeschlimann A, Bourgeois P, Mackiewicz S, Muller W. Enfermedad de Still en niños y adultos: un patrón distinto de proteínas de fase aguda. *Clin Rheumatol* 1998 17 258–260. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

64. Lomater C, Gerloni V, Gattinara M, Mazzotti J, Cimaz R, Fantini F. Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico: un estudio retrospectivo de 80 pacientes consecutivos seguidos durante 10 años. *J Rheumatol* 2000 27 491–496. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
65. Bowyer SL, Roettcher PA, Higgins GC, Adams B, Myers LK, Wallace C. *et al* . Estado de salud de los pacientes con artritis reumatoide juvenil en 1 y 5 años después del diagnóstico. *J Rheumatol* 2003 30 394–400. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
66. Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, Lemelle I, Pillet P, Bost M. *et al* . Eficacia de etanercept para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil según el tipo de aparición. *Arthritis Rheum* 2003 48 1093–1101. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
67. Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, Foeldvari I, Ganser G, Girschick H J. *et al* . El registro alemán de etanercept para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil. *Ann Rheum Dis* 2004 63 1638–1644. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Esdaile J M. Enfermedad de Still del adulto. En: Klippel J, ed. *Cartilla sobre las enfermedades reumáticas* . Atlanta: Arthritis Foundation, 2001:427–430.
69. Padeh S. Síndromes de fiebre periódica. *Pediatr Clin North Am* . 2005; 52: 577–609, vii, [[PubMed](#)]
70. Cush JJ, Medsger TA, Jr, Christy WC, Herbert DC, Cooperstein L A. Enfermedad de Still del adulto. Evolución clínica y evolución. *Arthritis Rheum* 1987 30 186–194. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
71. Calabro JJ, Londino A V., Jr Enfermedad de Still del inicio del adulto. *J Rheumatol* 1986 13 827–828. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
72. Masson C, Le Loet X, Liote F, Dubost JJ, Boissier MC, Perroux - Goumy L. *et al* . Estudio comparativo de 6 tipos de criterios en la enfermedad de Still del adulto. *J Rheumatol* 1996 23 495–497. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
73. Mandl L, Esdaile J M. Enfermedad de Still del adulto. *Actualizado* . <http://www.uptodate.com/> (consultado el 14 de febrero de 2006)
74. Masson C, Le Loet X, Liote F, Renou P, Dubost JJ, Boissier M C. *et al* Enfermedad de Still del adulto. Parte II. Factores de manejo, resultado y pronóstico. *Rev Rhum Engl Ed* 1995 62 758–765. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
75. Reginato AJ, Schumacher HR, Jr, Baker DG, O'Connor CR, Ferreiros J. Enfermedad de Still de inicio en el adulto: experiencia en 23 pacientes y revisión de la literatura con énfasis en la insuficiencia orgánica. *Semin Arthritis Rheum* 1987 17 39–57. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
76. Khraishi M, Fam A G. Tratamiento de la enfermedad de Still del adulto fulminante con terapia de metilprednisolona de pulso intravenoso. *J Rheumatol* 1991 18 1088–1090. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
77. Koizumi R, Tsukada Y, Ideura H, Ueki K, Maezawa A, Nojima Y. Tratamiento de la enfermedad de Still del adulto con dexametasona, una alternativa a la prednisolona. *Scand J Rheumatol* 2000 29 396–398. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
78. Shojania K, Chalmers A, Rangno K. Ciclosporina A en el tratamiento de la enfermedad de Still del adulto. *J Rheumatol* 1995 22 1391–1392. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
79. Elkon KB, Hughes GR, Bywaters EG, Ryan PF, Inman RD, Bowley N. B. *et al* . Enfermedad de Still de inicio en el adulto. Seguimiento de veinte años y estudios adicionales de pacientes con enfermedad activa. *Arthritis Rheum* 1982 25 647–654. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
80. Enfermedad de Larson E B. Still del adulto. Evolución de un síndrome clínico y diagnóstico, tratamiento y seguimiento de 17 pacientes. *Medicina (Baltimore)* 1984 63 82–91. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
81. Aydintug AO, D'Cruz D, Cervera R, Khamashta MA, Hughes G R. Tratamiento de dosis bajas de metotrexato en la enfermedad de Still del adulto. *J Rheumatol* 1992 19 431–435. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
82. Fautrel B, Borget C, Rozenberg S, Meyer O, Le Loet X, Masson C. *et al* . Efecto ahorrador de corticosteroides del tratamiento con metotrexato en dosis bajas en adultos con enfermedad de Still. *J Rheumatol* 1999 26 373–378. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
83. Michel M, Hayem G, Rata A C. Complicaciones infecciosas fatales en dos pacientes con enfermedad de Still en adultos. [Complicaciones infecciosas mortales en 2 pacientes con enfermedad de Still del adulto.] *Rev Med Internal* 1996 17 407–409. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
84. Mahmud T, Hughes G R. Inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento de la enfermedad de Still del adulto refractaria. *J Rheumatol* 1999 26 2067–2068. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
85. Permal S, Wechsler B, Cabane J, Perrot S, Blum B. Tratamiento de la enfermedad de Still en adultos con inmunoglobulinas intravenosas. *Rev Med Interne* 1995 16 250–254. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
86. Vignes S, Wechsler B, Amoura Z, Papo T, Frances C, Huang D L. *et al* . Inmunoglobulina intravenosa en adultos con enfermedad de Still refractaria a fármacos antiinflamatorios no esteroideos. *Clin Exp Rheumatol* 1998 16 295–298. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
87. Stambe C, Wicks I P. TNF α y respuesta de la enfermedad de Still del adulto resistente al tratamiento a la talidomida. *Lancet* 1998 352 544–545. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

88. Husni ME, Maier AL, Mease PJ, Overman SS, Fraser P, Gravalles E M. *et al* Etanercept en el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Still. *Arthritis Rheum* 2002 46 1171-1176. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
89. Cavagna L, Caporali R, Epis O, Bobbio - Pallavicini F, Montecucco C. Infliximab en el tratamiento de la enfermedad de Still del adulto refractaria a la terapia convencional. *Clin Exp Rheumatol* 2001 19 329-332. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
90. Serratrice J, Granel B, Disdier P, Weiller PJ, Dussol B. Resolución con etanercept del síndrome nefrótico debido a amiloidosis renal AA en la enfermedad de Still del adulto. *Am J Med* 2003 115 589-590. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
91. La Montagna G, Valentini G. Meningitis por *Listeria monocytogenes* en un paciente que recibe etanercept para la enfermedad de Still. *Clin Exp Rheumatol* de 2005 23 de 121 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
92. Fautrel B, Sibilia J, Mariette X, Combe B; Club Rhumatismes et Inflammation Agentes bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa en la enfermedad de Still del adulto refractaria: un estudio observacional de 20 casos. *Ann Rheum Dis* 2005 64 262-266. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
93. Efthimiou P, Markenson J A. Papel de los agentes biológicos en las enfermedades inflamatorias inmunomediadas. *South Med J* 2005 98 192-204. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
94. Kokkinos A, Iliopoulos A, Greka P, Efthymiou A, Katsilambros N, Sfikakis P P. Tratamiento exitoso de la enfermedad de Still refractaria de inicio en el adulto con infliximab. Una serie prospectiva no comparativa de cuatro pacientes. *Clin Rheumatol* 2004 23 45-49. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
95. Huffstutter J, Sienknecht C. Tratamiento de la enfermedad de Still del adulto resistente con infliximab: informe de 2 casos. *JCR: Revista de Reumatología Clínica* 2004 10 218-221. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
96. Bonilla Hernan MG, Cobo Ibanez T, de Miguel Mendieta E, Martin - Mola E. [Tratamiento con infliximab (anti - TNF - alfa) en pacientes con enfermedad de Still del adulto. experiencia en 2 casos.] *An Med Interna* 2004 21 23-26. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
97. Caramaschi P, Biasi D, Carletto A, Bambara L M. Un caso de enfermedad de Still del adulto tratada con infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2002 20 113 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
98. Dilhuydy MS, Vatan R, Etienne G, Longy-Boursier M, Mercie P. Eficacia prolongada de infliximab para la enfermedad de Still refractaria de inicio en el adulto. *Clin Exp Rheumatol* 2005 23 121-122. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
99. Olivieri I, de Stefano G, Padula A, La Gala A, de Stefano C. Infliximab en un caso de enfermedad de Still del adulto temprano. *Clin Rheumatol* 2003 22 369-370. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
100. Dechant C, Schauenberg P, Antoni CE, Kraetsch HG, Kalden JR, Manger B. [Resultado a largo plazo del bloqueo del TNF en la enfermedad de Still del adulto.] *Dtsch Med Wochenschr* 2004 129 1308-1312. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
101. Martín Carrasco C, Hortal Reina B, Fernández Vázquez E. [Infiltrados pulmonares tras el inicio del tratamiento con infliximab para la enfermedad de Still del adulto.] *Arch Bronconeumol* 2005 41 355 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
102. Michel M, Duvoux C, Hezode C, Cherqui D. Hepatitis fulminante después de infliximab en un paciente con el virus de la hepatitis B tratado por una enfermedad de Still del adulto. *J Rheumatol* 2003 30 1624-1625. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
103. Iwamoto M, Nara H, Hirata D, Minota S, Nishimoto N, Yoshizaki K. Anticuerpo antirreceptor de interleucina 6 monoclonal humanizado para el tratamiento de la enfermedad de Still intratable de inicio en adultos. *Arthritis Rheum* 2002 46 3388-3389. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
104. Godinho F, Santos MJ, Canas Da Silva J. Enfermedad de Still refractaria de inicio en el adulto tratada con éxito con anakinra. *Ann Rheum Dis* 2005 64 647-648. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
105. Haraoui B, Bourrelle D, Kaminska E. Anakinra en el tratamiento de la enfermedad de Still del adulto. *Ann Rheum Dis* 2004 63 (supl.) 293-294. [[Google Académico](#)]
106. Aelion JA, Odhav S K. Respuesta rápida al tratamiento con anakinra en la enfermedad de Still del inicio del adulto. *Ann Rheum Dis* 2004 63 (suppl) 281 [[Google Scholar](#)]
107. Fitzgerald AA, Leclercq SA, Yan A, Homik JE, Dinarello C A. Respuestas rápidas a anakinra en pacientes con enfermedad de Still refractaria de inicio en el adulto. *Arthritis Rheum* 2005 52 1794-1803. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

Artículos similares en PubMed

- [Patogenia y tratamiento de la enfermedad de Still del adulto.](#)[Semin Arthritis Rheum. 2006]
 - [Enfermedad de Still del adulto: patogenia, manifestaciones clínicas y avances terapéuticos.](#)[Drogas. 2008]
 - [\[Enfermedad de Still del adulto\].](#)[Aleman Med Wochenschr. 2011]
 - [Manejo de la enfermedad de Still del adulto: una actualización.](#)[Mymensingh Med J. 2011]
 - [Enfermedad de Still de inicio en la edad adulta: ¿pueden los avances recientes en nuestra comprensión de su patogénesis conducir a una terapia dirigida?](#)[Nat Clin Pract Rheumatol. 2007]
-

- [Enfermedad de Still de inicio en la edad adulta y papel de las manifestaciones dermatológicas: reporte de un caso y revisión de la literatura](#)[Experimental y Terapéutico M ...]
 - [Enfermedad de Still del adulto: reporte de un caso](#)[JNMA: Revista de Nepal Med ...]
 - [STREM-1 sérico en la enfermedad de Still de inicio en el adulto: un nuevo biomarcador de la actividad de la enfermedad y un potencial predictor del curso crónico](#)[Reumatología (Oxford, Inglaterra) ...]
 - [Enfermedad de Still del adulto: un estudio retrospectivo de un solo centro](#)[Curas. 2020]
 - [Reporte de un caso de enfermedad de Still del adulto como causa de regurgitación mitral severa](#)[European Heart Journal: Caso R ...]
-