

Enfermedad de Still del adulto: presentación de cuatro casos

Adult onset Still's disease: presentation of four cases

C. Serra-Guillén*, E. Gimeno Carpio, M. Velasco Pastor, O. Sanmartín Jiménez*, F. Millán Parrilla, V. Pont Sanjuán, R. Carmena Ramón, E. Quecedo Estébanez

Servicio de Dermatología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. España.

*Servicio de Dermatología. Instituto Valenciano de Oncología. Valencia. España.

Correspondencia:

Carlos Serra Guillén
Servicio de Dermatología
Instituto Valenciano de Oncología.
C/ Profesor Beltrán Bágüena, 8
46009 Valencia
Tel.: 961114014 - Fax: 961114343
e-mail: cserraguillen@hotmail.com

Resumen

La enfermedad de Still del adulto es una enfermedad sistémica, poco frecuente, de etiología desconocida y que suele afectar a adultos jóvenes. Se caracteriza por la asociación de artralgias, fiebre alta en picos y un exantema característico. Las lesiones cutáneas están formadas por máculas eritematosas de color salmón, de aspecto urticariforme y que se distribuyen principalmente en el tronco y la raíz de extremidades. Estas lesiones son asintomáticas y aparecen en forma de una erupción característicamente transitoria, de aparición vespertina y resolución fugaz, siguiendo un curso paralelo al de la fiebre. Desde el punto de vista histológico se caracteriza por un infiltrado inflamatorio dérmico perivascular compuesto principalmente de linfocitos y con presencia de neutrófilos. El factor reumatoide y los anticuerpos antinucleares son negativos y en el hemograma se observa leucocitosis con neutrofilia. Otros posibles hallazgos en la enfermedad de Still del adulto son úlceras en la garganta, linfadenopatías, esplenomegalia o disfunción hepática entre otras.

Presentamos los casos de cuatro mujeres con enfermedad de Still del adulto y describimos sus lesiones cutáneas, afectación sistémica, características histológicas y su evolución.

(C. Serra-Guillén, E. Gimeno Carpio, M. Velasco Pastor, O. Sanmartín Jiménez, F. Millán Parrilla, V. Pont Sanjuán, R. Carmena Ramón, E. Quecedo Estébanez. Enfermedad de Still del adulto: presentación de cuatro casos. Med Cutan Iber Lat Am 2008;36:76-79)

Palabras clave: enfermedad de Still del adulto, rash, fiebre, artritis, piel.

Summary

Adult onset Still's disease (AOSD) is a rare systemic illness of unknown aetiology and which usually affects young adults. It is characterised by arthralgia, high peaking temperatures and a characteristic exanthema. Cutaneous lesions are salmon coloured erythematous urticariform macula located mainly on the trunk and extremities. These lesions are symptom free and appear as typically transitory evening eruptions with posterior fleeting resolution and follow a parallel course to the fever. Histologically, they show a perivascular inflammatory dermic infiltrate with lymphocytic predominance and containing some neutrophils. Rheumatoid factors and antinuclear antibodies are negative and leucocytosis with neutrophilia is seen on blood analysis. Other possible findings in AOSD are sore throat, lymphadenopathies, splenomegalia or liver dysfunction, among others.

AOSD in 4 females is presented describing cutaneous lesions, systemic involvement, histological results and evolution.

Key words: adult onset Still's disease, rash, fever, arthritis, skin.

En 1971, Bywaters describió 14 pacientes adultos con una clínica muy semejante a la variante sistémica de la artritis crónica juvenil, o enfermedad de Still[1]. Posteriormente, en 1992, Yamaguchi et al., propusieron unos criterios diagnósticos para la enfermedad de Still del adulto, donde se inclu-

yen fiebre alta, artralgias, rash cutáneo y leucocitosis[2]. Desde el punto de vista dermatológico esta enfermedad tiene su interés en el exantema característico que se desarrolla y que muchas ocasiones orienta el diagnóstico. Las lesiones cutáneas aparecen preferentemente por la tarde y

evolucionan fugazmente y siguiendo un curso paralelo al de la fiebre[3].

Presentamos cuatro casos de enfermedad de Still del adulto en cuatro mujeres con lesiones cutáneas características y afectación sistémica.

Casos clínicos

Caso 1

Mujer de 52 años que acudió a Urgencias por un cuadro febril de 12 días de evolución, de predominio vespertino y que llegaba a 40 °C. Coincidiendo con la elevación de la misma, por la tarde, le aparecía una erupción cutánea en el tronco y raíz de los miembros, pruriginosa, y que desaparecía a la mañana siguiente y volvía a aparecer por la tarde siguiendo un curso paralelo al de la fiebre. Además, la paciente se quejaba de dolores articulares generalizados de una semana de evolución, más acentuados en las rodillas. Se solicitó una analítica de sangre donde los valores hallazgos más destacables eran los siguientes: Leucocitos: 16.500 (84% de neutrófilos), VSG: 84, proteína C reactiva: 210 y Ferritina > 1.000 ng/ml. El factor reumatoide, los anticuerpos antinucleares y los ASLO fueron negativos. La inspección de las lesiones cutáneas mostró un rash formado por pápulas eritematosas, rosadas, confluyentes, localizadas en tronco principalmente y en la raíz de miembros. Una biopsia de una lesión mostró, bajo una epidermis respetada, un infiltrado en la dermis superficial de predominio perivascular formado por linfocitos principalmente y algunos eosinófilos. La paciente fue diagnosticada de Enfermedad de Still del adulto y comenzó tratamiento con 30 mg/día de prednisona con pauta descendente con muy buena respuesta. Posteriormente sufrió varios brotes de la enfermedad necesitando tratamiento con prednisona más azatioprina (100 mg/día) para obtener mejoría clínica.

Caso 2

Mujer de 27 años sin antecedentes personales de interés que presentaba desde hacía tres meses un cuadro de fiebre de predominio vespertino, junto con poliartralgias y mialgias. En ocasiones, coincidiendo con la aparición de la fiebre le aparecía una erupción cutánea generalizada, más acentuada por la noche y con desaparición fugaz a la mañana siguiente.

En uno de los brotes la paciente acudió a urgencias y a la exploración se pudo observar múltiples pápulas y placas confluyentes, eritematosas, de aspecto habonoso, rosadas y localizadas sobre todo en la cara y parte superior del tronco (Figuras 1 y 2). Se pudieron palpar varias adenopatías de menos de 1 cm en la región cervical. En la analítica los hallazgos más llamativos fueron, leucocitos 18.700 con 15.500 neutrófilos,



Figura 1. Erupción cutánea en espalda.

3.890.000 hematíes y un hematocrito del 33,8%, VSG 53, Proteína C reactiva 18, Ferritina 286 ng/ml. Los anticuerpos antinucleares y el factor reumatoide fueron negativos.

En una biopsia cutánea se observó un discreto infiltrado inflamatorio perivascular, en la dermis superficial compuesto predominantemente por linfocitos, y con presencia de neutrófilos.

Con el cuadro de artralgias, fiebre y erupción cutánea característica se diagnosticó a la paciente de Enfermedad de Still del adulto y se comenzó con tratamiento con Prednisona a dosis de 1 mg/kg de peso/día con buena respuesta. La paciente necesitó tratamiento con corticoides orales más de 6 meses porque al intentar retirarlos tanto las poliartralgias como el exantema reaparecían, de tal modo que se decidió iniciar tratamiento con Metotrexate a dosis de 15 mg semanales con buena respuesta.



Figura 2. Detalle de la erupción formada por múltiples pápulas y placas eritematosas rosadas, de aspecto habonoso.

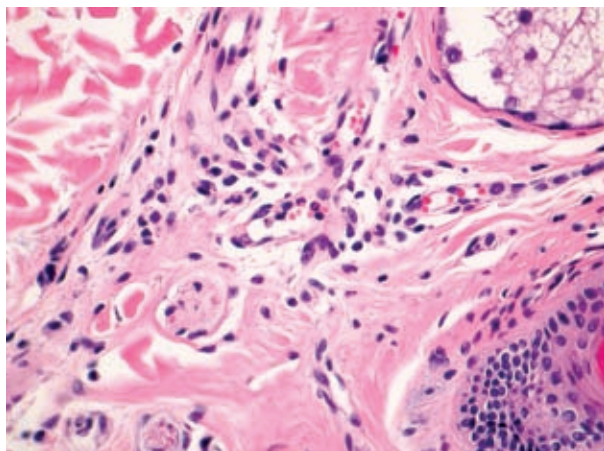


Figura 3. Detalle del infiltrado inflamatorio formado principalmente por linfocitos y con presencia de neutrófilos.

Caso 3

Mujer de 62 años, sin antecedentes personales de interés, que acudió a urgencias por presentar dolores articulares en manos, rodillas y codos, junto con fiebre de 39 °C de 4 días de evolución. La fiebre se iniciaba por la tarde y coincidiendo con la aparición de la misma, la paciente desarrollaba una erupción cutánea, localizada en tronco y miembros que le desaparecía de madrugada y se reiniciaba con la aparición de la fiebre por la tarde. La paciente fue ingresada y se inició tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos con mejoría, sobre todo de las lesiones cutáneas. La analítica mostró, un hemograma normal, VSG 69, PCR 87, LDH 705, ferritina 384, enzimas hepáticas normales, factor reumatoide y anticuerpos antinucleares negativos.

Cuando exploramos a la paciente, las lesiones consistían en máculas o pápulas coalescentes de color rosado, violáceo, localizadas en la parte alta del tórax. Se le practicó una biopsia donde se pudo observar una epidermis con discreta hiperqueratosis ortoqueratósica y en la dermis un infiltrado inflamatorio de predominio perivascular, formado sobre todo por linfocitos y algunos polimorfonucleares neutrófilos (Figura 3). También existía edema en la dermis con extravasación de hematíes.

Se llegó al diagnóstico de Enfermedad de Still del adulto y se inició tratamiento con prednisona oral con buena respuesta. La paciente sufrió brotes similares al descrito durante 8 años con buena respuesta a los corticoides. Tras 4 años de seguimiento la paciente no ha tenido más brotes.

Caso 4

Una mujer de 45 años, sin antecedentes personales de interés presentaba un cuadro de tres meses de evolución formado por

dolores articulares, fiebre y lesiones cutáneas. Presentaba inflamación y dolor en las articulaciones de las manos, las muñecas y los tobillos, así como rigidez matutina en dichas articulaciones. La paciente refería fiebre de 39 °C de predominio vespertino y coincidiendo con la aparición de la misma desarrollaba un exantema localizado en el tronco y fundamentalmente en los muslos formado por máculas eritematosas de forma circular y de 3-5 cm tamaño. La analítica practicada mostró una discreta anemia con hemoglobina de 11 mg/dl, 18.000 leucocitos con 80% de neutrófilos, VSG 79, GOT 87 y GPT 99. Los ANA y el factor reumatoide fueron negativos.

Una biopsia de una lesión cutánea mostró un moderado infiltrado inflamatorio perivascular con predominio de polimorfonucleares neutrófilos. Con el diagnóstico de Enfermedad de Still del adulto se comenzó tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg de peso/día con pauta descendente con resolución de la clínica. Posteriormente la paciente sufrió brotes similares al descrito con buena respuesta a los corticoides orales.

Comentario

La enfermedad de Still del adulto (ESA) es una rara enfermedad sistémica, que afecta habitualmente a individuos jóvenes, con predominio del sexo femenino. Su incidencia aproximada es de 0,22 a 0,34 casos por 100.000 habitantes y año. Aunque se han implicado a varios agentes infecciosos como desencadenantes de la enfermedad, la etiología de la ESA sigue siendo incierta[3].

En cuanto a las características clínicas, la fiebre, que se encuentra en todos los pacientes, es el signo principal. Suele ser superior a 39 °C y tener un patrón en picos, con aparición a última hora de la tarde y resolución a las pocas horas. Por lo tanto, la ESA debería formar parte del diagnóstico diferencial de la fiebre de origen desconocido.

El hallazgo distintivo de la ESA es la erupción cutánea evanescente que se observa en más del 80% de los pacientes. Suele localizarse en el tronco y raíz de miembros y estar

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Yamaguchi para la enfermedad de Still del adulto

Criterios mayores	Criterios menores
- Fiebre > a 39 °C	- Úlceras orales
- Artralgias > 2 semanas	- Linfadenopatía reciente o esplenomegalia demostrada por palpación o ecografía abdominal
- Erupción cutánea típica	- Disfunción hepática (elevación de transaminasas)
- Leucocitosis (> 10.000 mm ³ con neutrofilia)	- Factor reumatoide y anticuerpos antinucleares negativos

formada por máculas o pápulas de pocos milímetros, de aspecto habonoso y color salmón. Suele ser asintomática y presentar el fenómeno de Koebner. De forma característica sigue un curso paralelo al de la fiebre, con aparición vespertina y desaparición fugaz a la mañana siguiente, aunque en ocasiones este puede permanecer estable durante días[4-6]. También se han descrito otras lesiones cutáneas en la ESA como placas de aspecto liquenoide, lesiones eccematosas, urticaria o pigmentación lineal[7].

La afectación articular, se manifiesta en forma de artralgias o artritis, aparece en casi todos los pacientes, aunque no necesariamente desde el principio de la enfermedad. Las articulaciones más afectadas, por orden de frecuencia son, las rodillas, las muñecas, las interfalángicas proximales, las metacarpofalángicas, los tobillos, los codos[3]. Como resultado de la artritis es frecuente encontrar casos de anquilosis, sobre todo en las articulaciones del carpo.

Otros hallazgos clínicos menos frecuentes en la ESA son mialgias, úlceras de garganta, pérdida de peso, hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatías, pleuritis, pericarditis, miocarditis, encefalitis o dolor abdominal, entre otros[3, 8].

Para el diagnóstico de la ESA, Yamaguchi et al., establecieron unos criterios diagnósticos en 1992, con una sensibilidad del 93,5%. Se requirieron por lo menos cinco criterios, incluyendo, al menos, dos de los mayores[3, 7] (Tabla 1).

Las alteraciones analíticas más destacables son anemia por enfermedad crónica, leucocitosis con neutrofilia, elevación de transaminasas, trombocitosis y aumento de reactantes de fase aguda. En este sentido cabe destacar el papel de la ferritina sérica en el la ESA, puesto que diferentes autores afirman que una elevación importante de sus valores (nor-

mal < 180-300 ng/ml) tendría especial valor diagnóstico, y a diferencia de la hiperferritinemia de otros procesos inflamatorios, en la ESA, el porcentaje de ferritina glicosilada está disminuido. Además los valores de ferritina podrían servir como marcador de la actividad de la enfermedad[3, 9, 10].

En cuanto a la histología, el hallazgo más frecuente en la erupción cutánea típica, es un infiltrado inflamatorio en la dermis superior, perivascular, formado principalmente de linfocitos y conteniendo neutrófilos[11].

La enfermedad puede ser crónica o cursar en forma de brotes de intensidad y frecuencia variables, y suele tener una duración media de 10 años. El pronóstico está relacionado con la intensidad de la afectación articular, puesto que si ésta es crónica puede desarrollarse destrucción articular y anquilosis.

Para el tratamiento, los antiinflamatorios no esteroideos suelen ser insuficientes, necesitándose en la mayoría de pacientes el empleo de corticoides sistémico, incluso de inmunosupresores como metotrexato, ciclofosfamida o ciclosporina, para controlar la enfermedad. Recientemente se han utilizado tratamientos biológicos anti-TNF con buenos resultados[12-14].

En cuanto al diagnóstico diferencial, las lesiones cutáneas deben diferenciarse de una urticaria, por su carácter transitorio y su aspecto clínico. La enfermedad de Still del adulto debe diferenciarse del Síndrome de Schnitzler, que combina los hallazgos de urticaria crónica, fiebre intermitente, artralgias y gammapatía monoclonal. La fiebre Mediterránea Familiar, donde es posible presentar un exantema cutáneo, fiebre y artralgias debe entrar a formar parte también del diagnóstico diferencial.

Bibliografía

1. Bywaters EGL. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 1971;30:121-33.
2. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H, Kashiwazaki S, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992;19:424-30.
3. Kadar J, Petrovicz E. Adult-onset Still's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:663-76.
4. Suzuki K, Kimura Y, Aoki M, Takezaki S, Tuchida T, Takano T, Kawana S. Persistent plaques and liner pigmentation in adult-onset Still's disease. *Dermatology* 2001;201:333-5.
5. Lubbe J, Hofer M, Chavaz P, Saurat JH, Borradori L. Adult onset Still's disease with persistent plaques. *Br J Dermatol* 1999;141:710-3.
6. Fujii K, Konishi K, Kanno Y, Ohgou N. Persistent generalizad erythema in adult-onset Still's disease. *Int J Dermatol* 2003;42:824-5.
7. Affleck AG, Littelwood SM. Adult-onset Still's disease with atypical cutaneous features. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:360-3.
8. Nagasawa K. Central nervous system involvement in adult onset Still's disease. *Intern Med* 2003;42:930-1.
9. Min JK, Cho CS, Kim HY, Oh EJ. Bone marrow findings in patients with adult Still's disease. *Scand J Rheumatol* 2003;32:119-21.
10. Kemeny L, Mehravaran M, Dobozy A. Elevated serum caeruloplasmin level in a patient with adult Still's disease. *Br J Dermatol* 2002;146:508-10.
11. Lee JY, Yang CC, Hsu MM. Histopatology of persistent papules and plaques in adult-onset Still's disease. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:1794-803.
12. Olivieri I, de Stefano G, Padula A, La Gala A, de Stefano C. Infliximab in a case of early adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol* 2003;22:369-70.
13. Dilhuydy MS, Vatan R, Etienne G, Longy-Boursier M, Mercie P. Prolonged efficacy of infliximab for refractory adult-onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:121-2.
14. Kokkinos A, Iliopoulos A, Greka P, Efthymiou A, Katsilambros N, Sfrikakis PP. Successful treatment of refractory adult-onset Still's disease with infliximab. A prospective, non-comparative series of four patients. *Clin Rheumatol* 2004;23:45-9.