

ENFERMEDAD DE STILL EN EL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO

Still's Disease and Adult Still's Disease at Dos de Mayo National Hospital

Carlos Galarza^{1,4}, Ericson Gutiérrez^{1,4}, Willy Ramos^{1,4}, Lucia Bobbio^{2,4}, Patricia Chávez de Paz^{2,4}, Martha Uribe^{1,4}, Rosario Macetas⁴, Maybe Mendoza⁴, Alfonso Gómez⁴, Denisse Gonzales³, Deny Gámez⁵, Oscar Ruiz^{3,4,6} y Alex G. Ortega-Loayza^{1,4}.

RESUMEN

Objetivo: Determinar las características clínicas, epidemiológicas e histopatológicas de la enfermedad de Still en el Hospital Nacional Dos de Mayo. **Pacientes y métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo y transversal que incluyó pacientes con enfermedad de Still atendidos en el Servicio Académico Asistencial de Dermatología de la UNMSM (Sede Hospital Nacional Dos de Mayo) desde Marzo 1998 hasta Julio del 2006 diagnosticados de acuerdo a los criterios de Yamaguchi. **Resultados:** Se presentaron 7 casos de enfermedad de Still, tres de los cuales correspondieron a enfermedad de Still del adulto. Seis pacientes fueron mujeres y uno varón, la edad promedio fue de $24,7 \pm 15,2$ años (12 a 53 años) y el tiempo de enfermedad promedio de 3,8 meses. Se encontraron lesiones maculopapulares eritematosas, cuya ubicación fue: abdomen, espalda y miembros inferiores (5 pacientes), miembros superiores (4 pacientes), tórax (3 pacientes) y el rostro (2 pacientes). Las lesiones fueron pruriginosas en 3 pacientes. El estudio histopatológico de piel demostró dermatitis perivascular superficial. **Conclusiones:** La enfermedad de Still es una entidad clínica de presentación rara y con notorio compromiso sistémico y cutáneo.

Palabras clave: Enfermedad de Still, rash maculopapular, artralgias

Dermatol Peru. 2006;16(2):134-8

ABSTRACT

Objective: To determine the histopathology, epidemiological and clinical characteristics of the Still's disease at Dos de Mayo National Hospital (HNDM). **Patients and methods:** Descriptive, retrospective and transversal study. Patients with Still's disease were seen in the Dermatology teaching division of the San Marcos University (HNDM) from March 1998 to July 2006. **Results:** Seven patients with Still's disease were diagnosed according to Yamaguchi criteria, 3 of them were adult-onset Still's disease. Six patients were female and one male. The average age was $24,7 \pm 15,2$ years (12 to 53 years) and the average of disease duration average was 3,8

months. We found maculopapular and erythematous lesions on the inferior abdomen, back and lower extremities (5 patients), upper extremities (4 patients), thorax (3 patients) and on the face (2 patients). The lesions were itchy in 3 patients. The histopathologic study of skin showed superficial perivascular dermatitis. **Conclusions:** Still's disease is a clinical entity of rare presentation and with well-known systemic and cutaneous involvement.

Key words: Still's Disease, maculopapular rash, arthralgias

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Still (ES) es una entidad poco frecuente y de etiología desconocida, que se caracteriza por picos febriles, en horario vespertino o nocturno, mayores o iguales a 39°C ^(1-6,7). Se presenta también un rash evanescente de color rosado-salmón, consistente en máculas eritematosas, generalmente observados en tronco y extremidades proximales, y manifestaciones sistémicas como poliartalgias u oligoartalgias, adenomegalia, hepatoesplenomegalia y serositis^(1-6,8).

1. Instituto de Investigaciones Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

2. Servicio Académico Asistencial de Dermatología de la UNMSM. Lima, Perú.

3. Servicio de Dermatología. Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú.

4. Facultad de Medicina UNMSM. Lima Perú

5. Complejo Hospitalario San Pablo. Lima, Perú

6. Servicio de Hematología. Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú.

Fecha de recepción: 10 de agosto de 2006. Fecha de aceptación: 21 de agosto de 2006.

La ES fue descrita originalmente por el Dr. G. Still, en 1897. Actualmente se le considera como la forma sistémica de la artritis idiopática juvenil^(2,9). Se presenta antes de los 16 años, afecta principalmente niños de 2 a 5 años, no encontrándose predominio por algún sexo^(2,10). La ES del adulto fue descrita por primera vez por Eric Bywatersen, en 1971, y más frecuente entre los 20 y 35 años de edad. Hoy en día ambas entidades se consideran una misma enfermedad^(10,11).

La fisiopatología es desconocida, las investigaciones realizadas para demostrar una predisposición genética no han dado resultados concluyentes, aunque se describe una mayor frecuencia de antígenos de histocompatibilidad tipo HLA B17, B18, B35 y DR2, los cuáles fueron asociados con un riesgo relativo de 2,1 a 2,9^(1,12-14).

El comienzo, a menudo agudo de los síntomas, se acompaña de una intensa reacción inflamatoria por lo que se le atribuye a una infección como el agente desencadenante. Algunos estudios sugieren infecciones virales como rubéola, citomegalovirus, virus Epstein Barr, virus herpes 6, hepatitis B, adenovirus y parvovirus B19 como desencadenantes de la ES en pacientes genéticamente predispuestos. Otros estudios proponen a infecciones bacterianas por *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica* 3 y 9, *Brucella abortus*, y *Borrelia burgdorferi* en la patogenia de la enfermedad⁽¹⁾.

Los objetivos de este estudio son determinar las características clínicas, epidemiológicas e histopatológicas de la enfermedad de Still en el Hospital Nacional Dos de Mayo.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y observacional. Se incluyeron a los pacientes diagnosticados con enfermedad de Still que se presentaron en el Servicio Académico Asistencial de Dermatología de la UNMSM sede Hospital Nacional Dos de Mayo, entre los años 1998 y 2006.

El diagnóstico se realizó siguiendo los criterios de Yamaguchi, para lo cual se requirió que los pacientes cumplan 5 o más criterios de los cuales al menos dos sean criterios mayores, (fiebre > 39° por más de una semana, artralgias más de dos semanas, rash típico y leucocitosis >10 000 x mm³ con más del 80% de granulocitos) acompañados de los criterios menores (odinofagia, linfadenopatía y/o esplenomegalia, elevación de enzimas hepáticas, factor reumatoideo (FR) y anticuerpos antinucleares (ANA) negativos).

Además, se realizaron las pruebas necesarias para excluir otras patologías (infecciones, neoplasias malignas y enfermedades reumatológicas): hemograma completo, velocidad de sedimentación (VSG), hemocultivo, examen completo de orina, urocultivo, cultivo de secreción faríngea, pruebas de función hepática y renal, aglutinaciones, antiestreptolisina, VDRL, mar-

cadore para hepatitis B, hepatitis C, parvovirus B-19, VIH, ANA y FR, ultrasonografía de abdomen, radiografías de articulaciones comprometidas y estudio histopatológico de piel.

Las características clínicas, epidemiológicas y pruebas de laboratorio fueron revisadas e incluidas en el análisis, se elaboró una base de datos utilizando el programa SPSS V13.0 para Windows. Se realizó estadística descriptiva considerando frecuencias, porcentajes, media, desviación estándar y rango. Los cálculos se realizaron con un intervalo de confianza del 95%.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se presentaron 7 casos de enfermedad de ES, dos menores de 16 años y 5 mayores o iguales a 16 años, el promedio de edad fue de 24,7 ± 15,2 años (rango 12 a 53 años), 6 pacientes fueron mujeres y uno varón, todos nuestros pacientes fueron mestizos, el tiempo de enfermedad tuvo un promedio de 15,3 ± 17,1 semanas (rango 1 a 48 semanas).

Manifestaciones clínicas

La forma de inicio de la enfermedad fue fiebre en tres pacientes, poliartritis en dos, cefalea en uno y rash en otro paciente.

La fiebre estuvo presente en todos los pacientes y fue superior a 39 °C a predominio vespertino, el promedio del tiempo de duración de la fiebre fue de 5,8 ± 5,3 semanas (rango 1 a 16 semanas). Artralgias y mialgias fueron vistas en todos los pacientes, estos síntomas fueron más marcados en los picos febriles, cuatro pacientes tuvieron artritis (57%) de estos, tres presentaron poliartritis y uno monoartritis.

El 100% de los pacientes presentó lesiones maculopapulares eritematosas y el 14,3%, lesiones eritematovioláceas. La ubicación más frecuente de las lesiones fue en abdomen, espalda y miembros inferiores (5 pacientes). Tabla 1.

La odinofagia estuvo presente en 5 pacientes (71%). El cultivo de secreción faríngea y el dosaje de antiestreptolisina O, fueron negativos en todos los casos. Linfadenopatías presentes en el examen físico en cuatro pacientes (57%); la región

Tabla 1. Ubicación del rash maculopapular en los pacientes con enfermedad de Still en el HNDM.

Ubicación	Frecuencia	Porcentaje
• Abdomen	5	71,4
• Espalda	5	71,4
• Miembros inferiores	5	71,4
• Miembros superiores	4	57,1
• Tórax	3	42,9
• Rostro	2	28,6

Tabla 2 Manifestaciones clínicas de los pacientes con enfermedad de Still en el HNDM.

Manifestaciones clínicas	Frecuencia	Porcentaje
• Fiebre	7	100,0
• Rash típico	7	100,0
• Artralgias	7	100,0
• Odinofagia	5	71,4
• Artritis	4	57,1
• Linfadenopatías	4	57,1
• Hepatomegalia	4	57,1
• Esplenomegalia	1	14,3
• Derrame pleural	1	14,3
• Glomerulonefritis	1	14,3

cervical se vio afectada en el 100% de casos, seguidas por la región axilar e inguinal (3 pacientes). Todas estas fueron móviles no adheridas a planos profundos y dolorosas sólo en un caso. Hepatomegalia fue observada en 4 pacientes (57%), en un paciente se presentó derrame pleural exudativo unilateral derecho, en el cual no se encontraron gérmenes, en este mismo paciente se diagnosticó glomerulonefritis mesangial tipo IgA. Tabla 2.

Histopatología

El estudio histopatológico de piel demostró dermatitis perivascular superficial en el 100% de casos.

Hallazgos de laboratorio

Anemia (Hb < 10 g/dL) fue observada en 4 pacientes (57%), leucocitosis (> 10 000 por mm³) en 5 casos (71%) siendo mayor de 15 000 por mm³ en dos de ellos, la VSG estuvo elevada en todos los pacientes; estas manifestaciones remitieron después que la enfermedad fue controlada. Los niveles de ferritina sérica fueron elevados (> 200 mg/dL) en 5 pacientes (71%), dos presentaron IgM para parvovirus B-19 en el límite normal superior, sin embargo, la IgG tomada posteriormente fue negativa.

DISCUSION

La sintomatología de la ES es muy variada por ser sistémica, lo que no permite determinar el diagnóstico desde el inicio. Las manifestaciones más comunes son fiebre, que se presentó en el 100% de los pacientes, de inicio agudo, entre 39 y 40 °C, intermitente, principalmente de tipo vespertino, aunque un 20% puede presentar dos episodios febriles al día, con rápido retorno de la temperatura generalmente a niveles basales^(1,4).

En todos los pacientes observamos un rash maculopapular eritematoso, que se presentó principalmente en el abdomen, espalda y miembros inferiores (71%). Este suele observarse

en los picos febriles y generalmente es de tipo macular o maculopapular, de color rosado salmón, morbiliforme, frecuentemente observado en el tronco y extremidades, pudiendo ocurrir en cara, palmas o plantas. El rash es descrito generalmente como no pruriginoso, sin embargo, en nuestra serie hubo prurito en 4 pacientes (43%). Es más característica su migración natural, una sola lesión raramente persiste por más de una hora, este rash puede ser provocado por el rascado o frotado de la piel (fenómeno de Koebner) o puede ser provocado durante el baño caliente o por estrés psicológico^(1,5,6,14,15).

La histopatología de las lesiones evidenció infiltrados perivasculariales de linfocitos y leucocitos polimorfonucleares sin haber demostrado la presencia de inmunoglobulinas y/o complemento^(1,13).

Las artralgias y mialgias fueron apreciadas en todos nuestros pacientes y se detectó artritis en cuatro de ellos. Las artralgias/artritis afecta de 94 a 100% de los pacientes, sigue generalmente un patrón poliarticular simétrico y migratorio, al inicio, con posterioridad se fija. Predomina en las rodillas, muñecas, tobillos y pequeñas articulaciones de las manos, principalmente las interfalángicas distales. Los pacientes suelen referir rigidez matutina. El líquido articular es de tipo inflamatorio, mostrando predominio de polimorfonucleares y la biopsia sinovial evidencia una sinovitis crónica con infiltrado de linfocitos, células mononucleares y plasmáticas^(6,16,17).

Las mialgias pueden ser generalizadas y severas, y su intensidad aumenta durante los episodios febriles^(17,14).

Apreciamos odinofagia en 5 pacientes (71,4%), esta fue descrita por primera vez por Bujack y cols⁽¹⁴⁾ y se presenta en un 70 a 90% de los pacientes; al examen destaca una faringitis no exudativa con cultivos negativos para gérmenes patógenos.

Se presentó linfadenopatías en 4 pacientes (57,1%); éstas se han descrito en otros reportes entre el 50 y 70% de los pacientes, suelen ser de consistencia blanda y móviles. La región cervical es la más afectada, seguida de la región inguinal y axilar como lo apreciamos en nuestra serie. La biopsia, en la mayoría de los casos, es inespecífica mostrando células plasmáticas, infiltrados de linfocitos y polimorfonucleares con signos de hiperplasia reactiva⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

La esplenomegalia se presenta en un 40 a 65% de los pacientes y junto a las adenopatías pueden simular la presentación clínica del linfoma, sobre todo en aquellos pacientes con adenopatías intraabdominales y retroperitoneales.

Nosotros encontramos hepatomegalia en 4 pacientes (57,1%), reportada entre 30 y 45% por otros autores, y las enzimas hepáticas se elevan en un 70% de los casos y su significado es incierto⁽¹⁴⁾. Las biopsias hepáticas realizadas han evidenciado infiltrados periportales de células mononucleares y neutrófilos, necrosis focal, nódulos hialinos y vacuolización citoplasmática⁽¹⁴⁾.

Tabla 3. Cuadro de resumen de manifestaciones clínicas de los pacientes con enfermedad de Still en el HNDM, de acuerdo a los criterios de Yamaguchi.

Pacientes	Criterios de Yamaguchi									
	Sexo	Edad	Criterios mayores			Criterios menores				
			Fiebre > 39° ≥ 1 sem.	Artralgias ≥ 2 sem.	Leucocitosis > 10 ⁴ , ≥ 80% granulocitos	Rash	Odinofagia	Linfadenopatía o esplenomegalia	Disfunción hepática	FR y ANA
• 1	F	12	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	-
• 2	F	12	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No	-
• 3	F	16	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No	-
• 4	F	16	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	-
• 5	F	30	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	-
• 6	F	34	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	-
• 7	M	53	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	-

La serositis (pleuritis o pericarditis) se presenta en 9 a 24% de los pacientes, a veces acompañada de derrame pleural o pericárdico en poco volumen, aunque existen casos publicados de taponamiento cardiaco tanto en la forma infantil como en la adulta. En nuestra serie solo un paciente presentó derrame pleural (14%)⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Cinco de los pacientes (71,4%) presentaron una elevación marcada de leucocitos (> 10 000). En la literatura se reporta que este fenómeno se presenta entre el 80 y 90%. Hubo ane-

mia normocítica normocrómica en 4 pacientes (57,1%), y la velocidad de sedimentación fue elevada en todos los casos. El factor reumatoideo y anticuerpos antinucleares fueron negativos en todos los casos, sin embargo en algunos casos se pueden presentar títulos bajos y transitorios. La trombocitosis con cifras de plaquetas superiores a 40 000/ μ L es frecuente, sin embargo no lo observamos en nuestros pacientes.

Los niveles de ferritina estaban elevados (> 200 μ g/dL) en 5 pacientes (71,4%). Se han reportado niveles de ferritina extraordinariamente elevados (> 10 000 μ g/dL)⁽⁸⁾. A su vez, se ha observado que en la mayoría de los pacientes, la ferritina sérica mantiene correlación con la actividad de la enfermedad, aunque sus detractores refieren que es inespecífica y que se encuentra también elevada en otras enfermedades infla-



Figura 1. Paciente mujer de 34 años con lesiones maculoeritematosas circinadas geográficas diseminadas en miembros inferiores y abdomen.



Figura 2. Paciente varón de 53 años con lesión maculopapular eritematoviolácea, localizada en codo



Figura 3.
Rash cutáneo maculopapular. Arriba, paciente mujer de 30 años. Abajo, paciente varón de 53 años;

matorias. También puede usarse el porcentaje de ferritina glicosilada, el cual se encuentra en niveles bajos durante la fase activa de la enfermedad, sin embargo los mecanismos por los cuales aumenta la ferritina sérica y disminuye el porcentaje de ferritina glicosilada no son del todo claros, se presume que pueden estar relacionados con una respuesta hepática o a un exceso de hemofagocitosis por macrófagos activados. Recientes observaciones sugieren que la interleuquina 6 podría inducir la síntesis de ferritina⁽¹⁹⁻²²⁾.

Otros hallazgos menos frecuentes, < 50%, son: albúmina sérica menor de 3,5 mg/dL, anemia con tests de hemólisis negativos, transaminasas elevadas transitoriamente⁽⁵⁾.

Debido a la naturaleza multisistémica de la enfermedad y a la ausencia de un test de diagnóstico específico, el diagnóstico se hace por exclusión, siendo consideradas las siguientes condiciones previamente: infecciones víricas como hepatitis, rubéola, parvovirus, coxsackie, citomegalovirus; endocarditis, tuberculosis y enfermedad de Lyme, desórdenes granulomatosos como la hepatitis granulomatosa, sarcoidosis idiopática, y la enfermedad de Crohn. También se debe descartar vasculitis, poliarteritis nodosa, arteritis granulomatosa de Wegener o de Takayasu, leucemia, entre otras. No existe un consenso interna-

cional para el diagnóstico de la enfermedad de Still, el más aceptado es el de Yamaguchi⁽¹⁶⁾, que tiene una sensibilidad 93,5%.

La evolución habitual de esta enfermedad es en forma de brotes que pueden estar separados incluso por años, las recidivas varían en frecuencia y gravedad. Se considera incurable, sin embargo en 75% a 80% de los casos remite por completo al llegar la pubertad, los ataques suelen durar unas semanas y son intermitentes durante toda la infancia. En general, los síntomas se pueden controlar mediante tratamiento. El peor pronóstico se da para los pacientes con inicio poliarticular y artritis de las articulaciones proximales (hombro y cadera) y cuando han habido episodios en la infancia que han requerido tratamiento con corticoides^(2-6, 11,20,23).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:564-72.
2. Arguedas O. Artritis idiopática juvenil: Una actualización. *Rev Med Hosp Nac Niños (Costa Rica).* 2004;39:24-33.
3. Repiso M, Elizondo MJ. Enfermedad de Still del adulto en Atención Primaria. *Semerger.* 2002;28:242-44.
4. Mert A, Ozaras R, Tabak F, et al. Fever of unknown origin: a review of 20 patients with Adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol.* 2003;22:89-93.
5. Appenzeller S, Castro GR, Costallat LT. Adult-onset Still disease in southeast Brazil. *J Clin Rheumatol.* 2005;11:76-80.
6. Louthrenoo W, et al. Adult onset Still's disease: Clinical features and outcome in 16 Thai patients. *J Clin Rheum.* 2001;7:301-7.
7. Pouchot J, Vinceneux P. Clinical and biological manifestations of adult-onset Still's disease. *Presse Med.* 2004;33(15):1012-8.
8. Schwarz-Eywill M, Heilig B, Bauer H. Evaluation of serum ferritin as a marker for adult Still's disease activity. *Ann Rheum Dis.* 1992;51:683-5.
9. Len C, Feraz M, y col. Escala EPM-ROM pediátrica: urna escala reducida para avaliação da amplitude de movimento articular de pacientes coro artrite reumatoide juvenil. *Rev Bras Reumatol.* 1999;139:151-5.
10. Singh YN, Adya CM, Kumar A, y col. Adult-onset Still's disease in India. *Br J Rheumatol.* 1992;31:417-9.
11. Uppal SS, Pande I, Kumar A. Adult onset Still's disease in northern India: comparison with juvenile onset Still's disease. *Br J Rheumatol.* 1995;34:429-34.
12. Murray KJ, Moroldo M, Donnelly P. Age-specific effects of juvenile rheumatoid arthritis-associated HLA alleles. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1843-53.
13. Prahald S, et al. Juvenile rheumatoid arthritis: linkage to HLA demonstrated by allele sharing in affected sibpairs. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2335-8.
14. Holgado S, Valls M, Olive A. Enfermedad de Still del adulto. *Rev Esp Reumatol.* 2001;28:32-7.
15. Nguyen KH, Weisman MH. Severe sore throat as a presenting symptom of adult onset Still's disease: a case series and review of the literature. *J Rheumatol.* 1997;24:592-7.
16. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1992;19:424-30.
17. Schanberg LE, Sandstrom MJ. Causes of pain in children with arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1999;25:31-53.
18. Jeon YK, Paik JH, Park SS. Spectrum of lymph node pathology in adult onset Still's disease; analysis of 12 patients with one follow up biopsy. *J Clin Pathol.* 2004;57:1052-6.
19. Schwarz-Eywill M, Heilig B, Bauer H. Evaluation of serum ferritin as a marker for adult Still's disease activity. *Ann Rheum Dis.* 1992;51:683-5.
20. Vignes S, et al. Percentage of glycosylated serum ferritin remains low throughout the course of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:347-50.
21. Fautrel B, Le Moel G, Saint-Marcoux B. Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease. *J Rheumatol.* 2001;28:322-9.
22. Kumakura S, Ishikura H, Munemasa S. Adult onset Still's disease associated hemophagocytosis. *J Rheumatol.* 1997;24:1645-8.
23. Woo P, Southwood TR, Prieur AM. Randomized, placebo-controlled, cross-over trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1849-57.