

caso clínico

Manifestación atípica de enfermedad de Still. Reporte de un caso

R. Balcázar¹, G. Garate¹, A. Brigante^{1,2}, G. Gomez¹, J. Hogrefe², D. Yucra¹, A. Hamaui¹,
D. Dubinsky¹

¹Servicio de Reumatología Sanatorio Güemes. ²Servicio de Clínica Médica Sanatorio Güemes.

RESUMEN

Palabras clave:
enfermedad de Still del adulto, ferri-
ritina, anti CCP.

La enfermedad de Still del adulto (ESA) es un proceso inflamatorio sistémico, de etiología desconocida, que se caracteriza por fiebre, artritis y eritema evanescente, además de valores elevados de ferritina sérica. Sin embargo, hasta la fecha, no hay una prueba definitiva de laboratorio o de imagen disponible para su diagnóstico, por lo tanto la ESA es un diagnóstico de exclusión.

Presentamos el caso de una mujer de 44 años con manifestación cutánea atípica de ESA y cuadro clínico de 1 año de evolución caracterizado por fiebre de 40°C, linfadenopatía, hiperferritinemia, y que en la sistemática de estudio presentó positividad para anti-CCP (anticuerpo antipeptido cíclico citrulinado).

ABSTRACT

Key words:
adult Still's disease, ferritin, ACPA.

Adult Still's disease (ASD) is a systemic inflammatory process, of unknown etiology, characterized by fever, arthritis and evanescent erythema, in addition to elevated serum ferritin values. However, to date, there is no definitive laboratory or imaging test available to diagnose it, therefore ASD is a diagnosis of exclusion.

We present the case of a 44-year-old woman with atypical cutaneous manifestation of ESA and positivity of ACPA (anti-cyclic citrullinated peptide antibody).

Introducción

La ESA fue descrita por primera vez por Eric George Laphthorne Bywaters en 1971 (Londres, 1910-2003)¹. Es una enfermedad inflamatoria sistémica, con tendencia a las recidivas y a la cronicidad. Su verdadera incidencia es desconocida aunque estudios recientes en Francia y Finlandia reportan una incidencia anual de 1 a 1.6 por 1.000.000 de habitantes². Ocurre en personas mayores de 15 años, ya que en edades más precoces constituye el cuadro clínico denominado artritis idiopática juvenil de tipo sistémico.

El cuadro clínico se caracteriza por fiebre alta, de predominio vespertino, acompañada de artralgias y/o artritis, erupción maculopapular evanescente, con elevación importante de la ferritina sérica y ausencia de FR (factor reumatoideo) y ANA (anticuerpos antinucleares). En ocasiones puede acompañarse de otras manifestaciones como odinofagia, serositis, linfadenopatía y disfunción hepática. Como criterios diagnósticos generalmente se utilizan los de Yamaguchi, de los cuales se deben cumplir al menos dos de los cinco criterios mayores^{1,3}.

Ichida y cols., en el 2014, describieron dos subtipos de ESA: el subtipo AR caracterizado por artritis, niveles bajos de IL-18 y ferritina; y el subtipo no AR con mayor compromiso sistémico y elevación de ferritina⁴.

A pesar de la seronegatividad de la mayoría de los pacientes, existen algunos informes sobre la detección de anti-CCP, FR, ANCA, ANA en pacientes con enfermedad de Still. En los últimos años, se han reportado pocos casos de compromiso atípico de ESA con manifestaciones cutáneas variables y positividad de anticuerpos como el anti-CCP^{4,5,6}.

No existe ningún dato patognomónico que permita realizar el diagnóstico. Por lo tanto, el reconocimiento de la enfermedad se basa en el cuadro clínico y en la exclusión de otras enfermedades que puedan imitarla.

Caso

Mujer de 44 años, con antecedentes de anemia ferropénica e historia de salpingitis. Presenta cuadro clínico de 1 año de evolución caracterizado por fiebre (40°C) diaria, intermitente, acompañada de odinofagia, pérdida de peso de 20 kg en 6 meses, poliartritis simétrica aditiva en manos, rodillas y pies.

Al examen físico: máculas ocre, pruriginosas, generalizadas con compromiso palmo-plantar. Hipoventilación basal derecha. Adenopatía axilar izquierda móvil no dolorosa. Artritis en carpos, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, rodillas y tobillos.

Los datos de laboratorio mostraron: Hto 25,2%, Hb 7,8 g/dl, Leucocitos 12.200 cél/mm³, PMN 87%, GPT 62 u/l, GOT 60 u/l, BIL T 0,3, Urea 20 mg/dl, Creatinina 1,2 mg/dl. PCR 149,4 mg/l, VSG 120 mm/h, Gglob 2,34 g/dl, Cultivos negativos. VIH, VDRL, HVB, HCV, PVB19, VEB, CMV y HSV negativos, Chagas (-), PPD 0 mm, marcadores tumorales (-). Ferritina 13.084 ng/ml, FR (-), ANA negativo con imagen granular en citoplasma.

Radiografía de manos: osteopenia en banda, pinzamiento radio carpiano bilateral.

Tomografía axial computarizada (TAC) de tórax-abdomen: derrame pleural, esteatosis hepática, adenomegalias retroperitoneales, ilíacas e inguinales.

Eco transvaginal: anexo derecho imagen anecoica con pseudotabiques: hidrosalpinx.

Por sospecha de Tuberculosis, con antecedentes de salpingitis, hidrosalpinx y fiebre, se realizó laparotomía exploratoria obteniéndose material amorfo con hematíes, linfocitos y colgajos de células mesoteliales reactivas, cultivos negativos.

Biopsia ganglionar: linfadenitis con histiocitosis sinusoidal y plasmocitosis reactiva.

Con diagnóstico presuntivo de ESA: 2 criterios mayores (fiebre y artritis), y 4 menores (odinofagia, adenomegalias, disfunción hepática, FR negativo), inicia meprednisona 40 mg/día, con mejoría clínica. Se recibe anti-CCP 107 U/ml. Inicia MTX 15 mg/semana VO más ácido fólico 5 mg/semanal VO.

La paciente evoluciona con buena respuesta al tratamiento, sin fiebre, con mejoría de lesiones cutáneas y sin recurrencia de la artritis posterior al inicio de la droga modificadora.

Discusión

Nuestra paciente presentó un cuadro de poliartritis simétrica, bilateral de pequeñas y grandes articulaciones, por lo que en primera instancia se sospechó de artritis reumatoidea debido al compromiso articular característico, pero debido a la presencia de fiebre de 1 año de evolución, pérdida de peso, lesiones cutáneas, factor reumatoideo negativo, reactantes de fase aguda y ferritina muy elevados, se planteó como diagnóstico ESA. El resultado de anti-CCP se obtuvo posterior al alta.

El diagnóstico de la ESA puede ser difícil, se hace después de la exclusión de infecciones, tumores malignos y otras enfermedades autoinmunes. Generalmente se utilizan los criterios de Yamaguchi (Tabla 1). Esos criterios tienen una sensibilidad del 96,2% y especificidad del 92,1%, mientras que los criterios de Fautrel (2002) tienen una sensibilidad de 80,6%, incluyendo la ferritina glicosilada con una especificidad de 98,5%⁷.

La enfermedad articular puede ser limitada en el tiempo o de progresión crónica. Al inicio podemos encontrar artralgias o artritis leve y localizada, durante la evolución es poliarticular, con mayor afectación de rodillas, muñecas y tobillos. Un 40% puede presentar pinzamiento no erosivo carpo-metacarpiano e intracarpiano y anquilosis^{8,9}. En un estudio en Tailandia, se revisaron 16 casos con ESA y todos tenían artralgia (100%), mientras que en una serie de 41 pacientes con ESA, la poliartritis fue la presentación más común y las articulaciones más afectadas fueron muñecas, rodillas y tobillos⁵.

La manifestación cutánea típica es la erupción rosa asalmonada evanescente en el 87% de los casos. En los últimos años se describieron manifestaciones cutáneas atípicas en aproximadamente el 14% pudiendo aparecer en cualquier momento de la enfermedad. El diagnóstico tardío en estos casos es común, ya que las lesiones cutáneas a menudo se diagnostican erróneamente como una reacción alérgica a AINE (antiinflamatorios no esteroideos) prescritos para síntomas articulares o fiebre¹⁰. Narvaez y cols. describieron como la lesión atípica más representativa y frecuente las pápulas y/o placas pruriginosas persistentes eritematosas, amarronadas o violáceas. Estas lesiones pueden ser escamosas, ubicándose en tórax, abdomen y superficie extensora de las extremidades, pueden tener configuración lineal, similar a un eritema flagelado. Otros patrones morfológicos reportados incluyen pápulas urticarianas y liquenoides, placas pigmentadas, prurigo pigmentoso similar a dermatomiositis-like, y erupciones tipo amiloidosis liquenoide. Estas lesiones muestran un patrón histológico caracterizado por queratinocitos disqueratósicos aislados o agregados en la capa superior de la epidermis con infiltrado inflamatorio perivascular compuesto por linfocitos, neutrófilos y eosinófilos en la dermis, sin vasculitis. A veces se observa depósito de mucina. Estos hallazgos se diferencian de una lesión cutánea típica cuya biopsia revela una epidermis normal con un infiltrado inflamatorio perivascular que contiene neutrófilos¹¹.

El 96% de las manifestaciones cutáneas atípicas presentan hiperferritinemia. Durante la ESA, se pueden observar niveles séricos elevados y persistentes de ferritina;

es una proteína de almacenamiento de hierro compuesta de 24 subunidades, subunidades pesadas (H) y subunidades livianas (L). La ferritina enriquecida en subunidades L (L-ferritina) y subunidades H (H-ferritina) se pueden observar en diferentes tejidos.

Recientemente, Ruscitti y cols. han demostrado un aumento en la expresión cutánea de H-ferritina en las biopsias obtenidas de lesiones cutáneas persistentes de pacientes con ESA, asociadas con un fuerte infiltrado de células CD68 + / H-ferritina. Este hallazgo tiene importancia clínica, ya que existe una correlación con la gravedad del cuadro clínico y la implicancia multivisceral de la enfermedad¹².

Por lo tanto, la elevación de la ferritina es clave para el diagnóstico de la enfermedad de ESA y, aunque es poco específica, los niveles mayores de 1000 ng/ml o más de cinco veces su valor normal sugiere el diagnóstico con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 46%.

Como observamos en esta paciente, las adenopatías (70%) son otra de las características de esta enfermedad. Suelen localizarse en cuello, zona submandibular, supraclavicular, axilar e inguinal; suelen ser móviles, blandas, no adheridas a planos profundos y generalmente no dolorosas. La histopatología de estos ganglios puede clasificarse en cuatro patrones diferentes. El más común consiste en una hiperplasia paracortical, con proliferación vascular prominente, infiltración difusa de inmunoblastos grandes, linfocitos reactivos y otras células inflamatorias. El segundo patrón consiste en hiperplasia cortical acompañada por histiocitosis masiva y agregados de histiocitos S-100 positivos. El tercer patrón histológico muestra una reacción inmunoblástica exuberante, a modo de infiltración parcheada o difusa de inmunoblastos T grandes con alta actividad mitótica, aunque no se detecta reordenamiento de genes TCR-gamma (receptor de células T gamma). Por último, el cuarto patrón muestra hiperplasia folicular característica¹³.

Dentro de las manifestaciones menos frecuentes, de 5 a 25% de los casos tienen compromiso pulmonar y un tercio de estos pacientes (31,5%) presentan derrame pleural con exudado linfocitario¹⁴.

Los ANA y FR suelen ser negativos en 100% y 95%, respectivamente¹⁵. El anti-CCP, específico de Artritis Reumatoidea (AR), puede encontrarse en otras enfermedades del tejido conectivo. El proceso de citrulinación de proteínas no está limitado a la sinovial. Se asocia a inflamación crónica, y puede ser desencadenado por factores ambientales, tabaquismo o infecciones que dan como resultado la producción de anti-CCP en individuos susceptibles. Probablemente, la inflamación crónica anexial podría

haber gatillado la formación de anti-CCP y el compromiso articular relevante. Se han identificado 6 isoformas de proteínas citrulinadas que se expresan, principalmente, en epidermis, útero, ovarios, neutrófilos, de las cuales los isotipos 2 y 4 poseen mayor implicancia en el desarrollo de manifestaciones clínicas de AR¹⁶.

Ichidia y cols. demostraron, en su estudio, la presencia de dos subtipos de pacientes con ESA: el subtipo AR caracterizado por artritis, niveles bajos tanto de IL-18 y ferritina; y el no AR con mayor compromiso sistémico y elevación de ferritina. Todos los pacientes con el subtipo AR experimentaron destrucción de múltiples articulaciones, semejando a la AR. Sin embargo, todos los pacientes cumplieron con los criterios de clasificación para ESA en el momento del diagnóstico; sólo 1 paciente tenía FR y 1 tenía anti-CCP. Riera encontró anti-CCP en un paciente con poliartritis crónica erosiva de 41 casos con ESA⁴.

En conclusión, presentamos una paciente con ESA que reúne ambos fenotipos: manifestación sistémica, cutánea atípica y articular con anti-CCP positivo, ferritina elevada, y buena respuesta al tratamiento. El reconocimiento de pacientes con manifestaciones atípicas es crucial para el diagnóstico precoz. Se requieren herramientas clínicas y marcadores serológicos para facilitar el diagnóstico y definir estrategias óptimas de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Belmonte M, Castellano J. Enfermedades reumáticas. Sociedad Valenciana de Reumatología. 123-137.
2. Maldonado J. Reumatología. 2010. Primera Edición. 696-702.
3. Still GF. On a Form of Chronic Joint Disease in Children. *Med Chir Trans* 1897; 80:47.
4. Ichidia H. Clinical Manifestations of Adult-Onset Still's Disease Presenting With Erosive Arthritis: Association With Low Levels of Ferritin and Interleukin-18. 2014:642-646.
5. Riera E. Adult onset Still's disease: review of 41 cases. 2010:331-336.
6. Mobini M, Ghasemian and Zamani F. Adult Onset Still's Disease With Different Antibodies: A Case Report and Review of Literature. *Acta Medica Iranica* 2015, 54(10):683-685.
7. Fautrel B, Zing E, Golmard JL et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset Still disease. *Medicine (Baltimore)*. 2002, 81:194-200.
8. Eftimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*. 2006, 65:564-72.
9. Björkengren AG, Patheria MN, Sartoris DJ, et al. Carpal alterations in adult-onset Still disease, juvenile chronic arthritis and adult-onset rheumatoid arthritis: comparative study. *Radiology*. 1987, 165:545-8.
10. Lee JY, Hsu CK, Liu MF, et al. Evanescent and persistent pruritic eruptions of adult-onset Still disease: a clinical and pathologic study of 36 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2012; 42:317-26.
11. Narváez F, et al. Adult-onset Still's disease with atypical cutaneous manifestations. *Medicine*. 2017:1-8.
12. Ruscitti P, Cipriani P, Ciccía F, et al. H-ferritin and CD68(+)/H-ferritin (+) monocytes/macrophages are increased in the skin of adult-onset Still's disease patients and correlate with the multi-visceral involvement of the disease. *Clin Exp Immunol* 2016; 186:30-8.
13. Jeon YK, Paik JH, Park SS, Park SO, Kim YA, Kim JE, Song YW, Kim CW. 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.
14. Cantor JP, Pitcher WD, Hurd E. Severe restrictive pulmonary defect in a patient with adult-onset Still's disease. *Chest* 1987; 92(5):939-940.
15. Vishnu V, Reddy Munagala, et al. Adult onset Still's disease: experience from a tertiary care rheumatology unit. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2012; 15:e136-e141.
16. Olivares E, Hernandez D, Nuñez C, Cabiedes J. 2009. Proteínas citrulinadas en artritis reumatoide. Citrullinated proteins in Rheumatoid Arthritis. *Reumatol Clin*. 2011; 7(1):68-71.

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

Criterios de Yamaguchi	
Criterios mayores	<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre >39°C >1 semana • Artralgias/artritis >2 semanas • Rash evanescente • Leucocitosis >10.000 • Neutrófilos >80%
Criterios menores	<ul style="list-style-type: none"> • Odinofagia • Adenomegalias • Aumento de enzimas hepáticas • Factor reumatoideo (FR) negativo • Anticuerpo antinuclear (ANA) negativo
Diagnóstico	5 criterios 2 deben ser mayores