

# Enfermedad de Still del adulto

J.A. Castellano Cuesta<sup>(1)</sup>, J.R. Corts Giner<sup>(2)</sup>, F.J. Pastor Oliver<sup>(3)</sup>.

Sección de Reumatología, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia<sup>(1)</sup>, Hospital Clínico Universitario de Valencia<sup>(2)</sup>, Hospital de Denia, Alicante<sup>(3)</sup>

## CONCEPTO

La enfermedad de Still del adulto (ESA) es una enfermedad reumática inflamatoria, de etiología desconocida, de carácter sistémico y con tendencia a las recidivas y a la cronicidad, caracterizada por fiebre alta, en agujas, de predominio vespertino, acompañada de artralgias, poliartritis, erupción maculopapular evanescente, odinofagia intensa, dolor abdominal, adenopatías, hepatoesplenomegalia, pleuropericarditis, leucocitosis, elevación importante de la ferritina sérica y ausencia de factor reumatoide y anticuerpos antinucleares. Además, ocasionalmente pueden aparecer una gran variedad de manifestaciones clínicas y de complicaciones, a veces, graves. La enfermedad articular puede ser limitada en el tiempo o de evolución crónica y destructiva. No existe ningún dato aislado patognomónico que permita realizar el diagnóstico. Por tanto, el reconocimiento de la enfermedad se basa en el cuadro clínico-biológico característico y en la exclusión de otras enfermedades que puedan remedarla.

Por definición, ocurre en personas mayores de 15 años, ya que en edades más precoces constituye el cuadro clínico denominado artritis idiopática juvenil de tipo sistémico o enfermedad de Still. La ESA fue descrita por primera vez por Eric George Laphorne Bywaters en 1971 (Londres, 1910-2003), mientras que la forma infantil fue dada a conocer por Sir George Frederic Still en 1897 (Londres, 1868-1941).

## EPIDEMIOLOGÍA

Se trata de una enfermedad rara, de amplia distribución mundial, cuya incidencia se ha calculado en 1 - 4 casos por 100.000 habitantes/año y la prevalencia en 14-30 casos por millón<sup>(1)</sup>. Es ligeramente más frecuente en mujeres y, aunque se presenta en cualquier edad, suele iniciarse entre los 16 y los 35 años. No existe agregación familiar conocida. Se han descrito pequeñas series de pacientes en muchos países del mundo. En nuestro país se ha descrito recientemente una serie de 26 casos<sup>(2)</sup>.

## ETIOPATOGENIA

La etiología de la enfermedad es desconocida. Se ha sugerido la existencia de un factor genético de predisposición, a través de la asociación con algunos antígenos del sistema HLA (B14, B17, B18, B35, DR2, DR7, Bw 35, Cw 4 y DR4).

Asimismo, en ocasiones se ha descrito el inicio de la enfermedad coincidiendo con una infección vírica (rubéola, parotiditis, echovirus 7, cytomegalovirus, virus de Epstein-Barr, parainfluenza, Coxsackie B4, adenovirus, influenza A, herpes virus humano 6, parvovirus B 19, hepatitis B y C) o por otros microorganismos (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica* 3 y 9, *Brucella abortus* y *Borrelia burgdorferi*). Quizá, en estos casos, podría ser una enfermedad reactiva al proceso infeccioso<sup>(3)</sup>.

La elevación de ciertas citoquinas (IL-1, IL-6, IL-8, IL-18, TNF- $\alpha$ , INF-gamma), del factor estimulador de colonias macrófágicas, de procalcitonina, de Hemoxygenasa-1 (HO-1), del antagonista de los receptores de IL-1 y de los niveles de receptores solubles de IL-2, sobre todo en la fase aguda de la enfermedad, también tiene importancia desde el punto de vista patogénico. Algunas de estas citoquinas se han convertido en dianas terapéuticas<sup>(4)</sup>.

Los niveles séricos de Fas, Fas ligando soluble y metaloproteinasa 3 de la matriz (MMP-3) se hallan elevados en la enfermedad activa no tratada, pero su verdadero significado patogénico se desconoce<sup>(5)</sup>.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS FRECUENTES<sup>(2, 6-18)</sup>

### Pródromos (95%)

La enfermedad se inicia habitualmente con odinofagia intensa, astenia, anorexia, náuseas, artralgias, mialgias y pérdida de peso llamativa, que precede en varios días o semanas al resto de las manifestaciones. La odinofagia se presenta en el 80% de los casos y constituye una manifestación muy característica de la enfermedad. No se observan lesiones exudativas en la faringe, los cultivos son habitualmente negativos y no responde a antibióticos. No se sabe si obedece a una infección local no bacteriana, a una

inflamación del tejido linfoide o a una pericondritis de los cartílagos cricotiroides.

### **Fiebre (95%)**

Suele ser de tipo intermitente (en agujas), alta, frecuentemente mayor de 39° C, de predominio vespertino y con uno o dos picos diarios; su duración suele ser de 2 a 4 horas, remitiendo el resto del día. En ocasiones, es el síntoma predominante y el diagnóstico de ESA se hace en estos casos en el contexto del estudio de una fiebre de origen desconocido (FOD). Durante el episodio febril se exagera el resto de la sintomatología, sobre todo la erupción cutánea, las mialgias y la artritis.

### **Erupción cutánea (90%)**

Suele ser bastante característica. Se trata de una erupción maculopapular, de color rosa asalmonado, morbiliforme, generalmente no pruriginosa, localizada en el abdomen, espalda, tronco y zona proximal de las extremidades. Es evanescente, apareciendo sólo por las tardes, durante el período febril, lo que le valió el nombre de "rash del residente". El fenómeno de Koebner y el dermatografismo suelen estar presentes, de modo que una lesión provocada por rascado puede permanecer mayor tiempo que la propia erupción de la enfermedad. El calor ambiental, un baño caliente o el estrés psicológico pueden exacerbarla. Habitualmente, se plantea el diagnóstico diferencial con toxicodermias medicamentosas y erupciones de origen vírico. El estudio histopatológico de las lesiones es inespecífico.

### **Artritis (90%)**

Las artralgiyas se presentan en todos los pacientes y la artritis franca en la mayoría de ellos. Inicialmente, empeoran durante el episodio febril tendiendo a mejorar o a desaparecer el resto del día, pero en un porcentaje elevado de casos persistirá como artritis crónica. Suele ser simétrica y afecta en orden decreciente de frecuencia a las rodillas, muñecas, tobillos, interfalángicas proximales, codos, hombros, metacarpofalángicas, metatarsfalángicas, caderas, interfalángicas distales y temporomandibulares.

La artritis de evolución crónica tiende a ser erosiva, destructiva y a fusionar los carpos, tarsos e interapofisarias posteriores cervicales. Los cuadros que se manifiestan inicialmente como poliartritis intensa o afectando grandes articulaciones proximales, evolucionan más frecuentemente a artritis crónica, hecho que hay que tener en cuenta con vistas a la planificación del tratamiento.

Las mialgias son de distribución generalizada y aparecen en el 70% de los pacientes, más a menudo

durante el período febril. La elevación de enzimas musculares y la existencia de una verdadera miopatía son mucho más raras.

### **Adenopatías (70%)**

También son muy características. Suelen localizarse en el cuello, en zona submandibular, supraclavicular, axilar e inguinal, fundamentalmente. En ocasiones son generalizadas remediando un linfoma. El dolor abdominal que aparece en algunos pacientes podría ser debido a adenitis mesentérica. Las adenopatías suelen ser móviles, blandas, no adheridas a planos profundos y generalmente no dolorosas. En muy raras ocasiones la enfermedad se ha asociado con cuadros de linfoma o de síndrome de Kikuchi (linfadenitis subaguda necrotizante). A veces, el diagnóstico diferencial con el linfoma es muy difícil a pesar de realizar un estudio histopatológico exhaustivo.

### **Esplenomegalia y hepatomegalia (40%)**

La afectación del sistema reticuloendotelial es muy frecuente y, junto con la pérdida de peso, es otro factor de posible confusión diagnóstica con las neoplasias hematológicas. La disfunción hepática leve o moderada ocurre en la mayoría de los pacientes. Suele ser asintomática, sin embargo puede ocurrir hepatitis con citolisis o colestasis grave e incluso fallo hepático fulminante.

### **Serositis (25%)**

La pleuritis y pericarditis son relativamente frecuentes, ya que se presentan aproximadamente en la cuarta parte de los pacientes. La pericarditis se diagnostica en un 10% - 20% de los casos, sin embargo el taponamiento cardíaco se ha descrito de forma excepcional. La artritis, el rash y la fiebre suelen preceder a la pericarditis, que posteriormente puede constituir la única manifestación clínica o la que predomine en el cuadro clínico. Tiene tendencia a recaer y, generalmente, precisa tratamiento con corticoides e inmunosupresores. Se ha descrito la respuesta rápida del taponamiento cardíaco al empleo de pulsos de corticoides, constituyendo éste el tratamiento de primera elección. No obstante, ante la gravedad del cuadro, es necesaria una vigilancia estricta para realizar eventualmente pericardiocentesis o pericardiectomía.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS MENOS FRECUENTES

Ocasionalmente, se han descrito una gran variedad de manifestaciones clínicas, complicaciones de diversa gravedad y alteraciones asociadas. En

Tabla 1. **Manifestaciones clínicas, complicaciones y asociaciones menos frecuentes en la ESA**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| <b>Cutáneas</b>              | Urticaria, angioedema, vesículas, pústulas, pápulas, placas, lesiones prurigo-pigmentosas, placas pigmentadas lineales, gangrena digital.  |
| <b>Pulmonares</b>            | Neumonitis intersticial, empiema bilateral no infeccioso, hipertensión pulmonar, insuficiencia respiratoria aguda, síndrome de distrés respiratorio del adulto, bronquiolitis obliterante.   |
| <b>Cardíacas</b>             | Taponamiento pericárdico, miocarditis, miopericarditis, disfunción miocárdica, endocarditis, lesiones verrugosas valvulares, insuficiencia mitral y aórtica agudas, muerte súbita de origen cardíaco.  |
| <b>Hematológicas</b>         | Síndrome hemofagocítico o de activación macrofágica, aplasia pura de células rojas, microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica, anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia amegacariocítica, coagulación intravascular diseminada, síndrome hemolítico-urémico, síndromes mielodisplásicos, leucemias, linfomas, crioglobulinemia, síndrome de Kikuchi.  |
| <b>Neurológicas</b>          | Meningitis aséptica con pleocitosis neutrofílica, microangiopatía trombótica cerebral difusa de evolución fulminante, hipofisitis linfocitaria con SIADH, isquemia cerebral, lesiones focales cerebrales en RM, sordera neurosensorial, polimiositis.  |
| <b>Renales</b>               | Glomerulonefritis colapsante, amiloidosis secundaria con afectación renal.   |
| <b>Infecciones</b>           | Muchas veces se ha descrito el desencadenamiento de la enfermedad por virus (rubéola, parotiditis, echovirus 7, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, parainfluenza, Coxsackie B4, adenovirus, influenza A, herpes virus humano 6, parvovirus B 19, hepatitis B y C) o por otros microorganismos ( <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> 3 y 9, <i>Brucella abortus</i> y <i>Borrelia burgdorferi</i> ). Por otra parte, se han comunicado puntualmente infecciones graves como consecuencia de la inmunosupresión (meningitis por listeria, neumonía por <i>Legionella</i> , abscesos cerebrales múltiples por <i>Nocardia asteroides</i> , hepatitis fulminante en pacientes con HBs Ag), sobre todo en los pacientes tratados con terapias biológicas e inmunosupresores. |
| <b>Otras manifestaciones</b> | Retinopatía de tipo Purtscher-like, perforación del tabique nasal, fibrosis retroperitoneal, microangiopatía trombótica difusa (cerebral, renal y pancreática), enfermedad celíaca, síndrome de Sjögren, neoplasias sólidas, fallo multiorgánico y muerte.   |

la tabla 1 se detallan algunas de las que más se describen en la literatura médica, a pesar de su rareza. Por su importancia y gravedad destacamos el síndrome de activación macrofágica, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y la amiloidosis.

**Síndrome de activación macrofágica (SAM)**

El SAM (también denominado síndrome hemofagocítico) es una entidad clínico-patológica rara, caracterizada por un cuadro agudo de fiebre alta, rash cutáneo, hepatosplenomegalia, poliadenopatías, insuficiencia hepática y renal, coagulopatía de consumo, encefalopatía y fallo multiorgánico, asociado a una proliferación y activación de macrófagos, de características morfológicas

benignas, con producción de hemofagocitosis a nivel del sistema reticuloendotelial.

Por su analogía con el síndrome de activación linfohistiocitaria de origen genético o la forma inducida por virus, se puede considerar como la expresión de una activación y proliferación de macrófagos y linfocitos T, no maligna, y como consecuencia de una hipercitocinemia (IFN-gamma, IL-1, IL-2, IL-6 e IL-18) responsable de los principales signos biológicos.

Existen formas primarias y secundarias de SAM. En las formas primarias se han descrito defectos genéticos específicos de los linfocitos T citotóxicos (mutación en el gen de la perforina) que producen disfunción de las células natural killer (NK), responsables de la inducción de la apoptosis celular. Esta misma disfunción ha sido descrita en el SAM asocia-

do a la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJS) e incluso en la AIJS no complicada por SAM. Esto demuestra que existen unas vías patogénicas comunes entre ambas enfermedades.

Las formas secundarias de SAM pueden obedecer a la existencia de neoplasias hematológicas, infecciones víricas o por otros microorganismos, al empleo de determinados fármacos o a enfermedades autoinmunes sistémicas (ESA, AIJS, lupus eritematoso sistémico, sobre todo en las formas juveniles, enfermedad de Kawasaki y espondilitis anquilosante).

El SAM puede preceder al diagnóstico de ESA o aparecer varios años tras el inicio de la enfermedad reumática. El síndrome hemofagocítico cuando ocurre en el seno de enfermedades reumáticas, puede coincidir además con infecciones graves que actúan como desencadenantes. Por lo tanto, ante su sospecha, es obligatorio un estudio amplio, para excluir la posibilidad de cualquier proceso infeccioso.

El síndrome hemofagocítico puede remedar fielmente a la ESA. Un dato diferencial característico es la presencia de citopenias (anemia, trombocitopenia, linfopenia, o pancitopenia). Además, suele observarse coagulopatía (con o sin hipofibrinogenemia), elevación de triglicéridos, incremento exagerado de los niveles de ferritina (> 10.000 hasta 250.000 ng/ml), elevaciones de IFN-gamma, de receptores solubles de IL-2, del factor estimulador de las colonias macrofágicas y de la Heme oxigenasa-1 (HO-1).

En las enfermedades autoinmunes sistémicas que cursan con fiebre, el SAM puede confundirse con la propia enfermedad reumática, retrasando el diagnóstico, lo cual podría llegar a comprometer la vida del paciente. Por tanto, el índice de sospecha debe ser alto y, ante la duda, realizar una aspiración o biopsia de médula ósea con finalidad diagnóstica. De hecho, estudios recientes confirman que el SAM pasa comúnmente desapercibido en la artritis idiopática juvenil de tipo sistémico<sup>(19)</sup>.

El examen de la médula ósea, bazo, ganglios linfáticos o hígado, muestra incremento de macrófagos activados y signos de hemofagocitosis.

Los pocos casos descritos en la literatura médica han sido tratados con pulsos de corticoides, inmunoglobulinas endovenosas y ciclosporina A (3 mg/kg/día); la plasmaféresis se ha usado con menor frecuencia. Como tratamiento de mantenimiento, en pacientes que han sobrevivido a la fase aguda de la enfermedad, se han empleado corticoides, ciclosporina A, metotrexato y fármacos antiTNF. Se ha descrito un caso aislado de SAM tras el uso de etanercept y otro con sulfasalazina, por lo que el uso de estos fármacos en la actualidad es controvertido. Sobre anakinra existen escasas referencias, pero en teoría

resulta un tratamiento muy atractivo, ya que disminuye los niveles de las citoquinas implicadas en la patogénesis del proceso. Ganciclovir se ha empleado en casos de infección activa por citomegalovirus. El tratamiento antibiótico adecuado de cualquier infección bacteriana es requisito imprescindible para obtener una mejoría del proceso. Por su gravedad, es habitual el tratamiento de esta enfermedad en una unidad de cuidados intensivos.

### **Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica**

En ocasiones, la ESA puede presentarse en forma de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica grave, con shock, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), fracaso renal agudo y coagulación intravascular diseminada. En estos casos hiperagudos, unos valores de ferritina > 3.000 ng/ml son de especial valor para establecer el diagnóstico y para decidir la administración de pulsos de corticoides, los cuales pueden causar una mejoría clínica espectacular. Es un cuadro clínico grave, con alta mortalidad y que precisa un tratamiento precoz y agresivo en una unidad de cuidados intensivos.

### **Amiloidosis**

La amiloidosis es una complicación infrecuente en la evolución de la ESA. Su incidencia es desconocida, pero relativamente baja, probablemente por debajo del 5%. A medida que se ha ido avanzando en el tratamiento y control de la actividad inflamatoria de la enfermedad se describen menos casos. El tiempo de evolución de la ESA varía entre 4 y 40 años. Se presenta como un síndrome nefrótico que puede evolucionar a insuficiencia renal y parece ser más frecuente en aquellos casos de evolución agresiva. La hipertensión arterial es más rara. La amiloidosis también puede afectar al tracto digestivo e incluso al corazón. Es preciso distinguirla de otras enfermedades renales que pueden aparecer en estos pacientes, por lo tanto la biopsia renal se hace generalmente imprescindible. El material amiloide también se puede observar en muestras tomadas de biopsia rectal. Se ha tratado con corticoides, colchicina, ciclofosfamida, clorambucil y tratamientos biológicos con eficacia variable. Los datos son tan escasos que es difícil hacer recomendaciones específicas, pero empíricamente se debe intentar mantener la ESA inactiva, con los mejores fármacos disponibles.

### LABORATORIO

En la fase activa de la enfermedad es frecuente la anemia de proceso inflamatorio crónico, la leucoci-

tosis intensa (a veces se trata de una verdadera reacción leucemoide) y la trombocitosis. Asimismo, la elevación de los reactantes de fase aguda (VSG y PCR) guarda correlación con la actividad de la enfermedad.

Se observan alteraciones de las pruebas de función hepática en el 76% de los casos. Estas pueden ser moderadas (elevación de transaminasas entre 2 y 5 veces el valor normal) en el 65% de los pacientes. Citólisis severa (nivel de transaminasas > 5 veces el valor normal) se presenta en el 12% de casos. Aparece colestasis (elevación de gamma GT y/o fosfatasa alcalina) en el 65% de los pacientes e incremento de LDH en el 35%. Todas estas alteraciones desaparecen bajo tratamiento en un período de unas dos o tres semanas.

El 69% de los pacientes tienen niveles séricos de ferritina de hasta 5 veces el valor superior de la normalidad. La combinación de unos niveles de ferritina sérica elevados y de ferritina glicosilada  $\leq 20\%$  (VN > 50%), tiene una sensibilidad diagnóstica del 70.5% y una especificidad del 83.2%. La combinación de unos niveles de ferritina sérica elevados  $\geq 5$  veces el valor normal y de ferritina glicosilada  $\leq 20\%$ , tiene una sensibilidad diagnóstica del 43.2% y una especificidad del 92.9%. Por tanto, esta última combinación es de notable ayuda en el diagnóstico diferencial. La ferritina sérica con frecuencia está por encima de 1.000 a 3.000 microg/L en casos de enfermedad activa y se normaliza con la remisión del cuadro clínico, sin embargo la ferritina glicosilada permanece baja (< 20%) incluso cuando la enfermedad está inactiva.

La causa de la elevación de la ferritina no está clara, pero se postula que puede ser debida a la liberación de ferritina desde los hepatocitos dañados o desde los histiocitos activados que hubieran fagocitado eritrocitos durante una crisis hemofagocítica. También se ha implicado a las citocinas y a las prostaglandinas en la fisiopatología celular de la hiperferritinemia, pues el ambiente proinflamatorio provoca un aumento de la síntesis de ARN mensajero de la ferritina hepatocitaria.

Otras causas frecuentes de ferritina elevada (> 2.000 ng/ml) son las enfermedades hematológicas, hepáticas, insuficiencia renal crónica, neoplasias, otras enfermedades inflamatorias sistémicas, transfusiones repetidas e infecciones sistémicas no-HIV. Todas ellas deben ser tenidas en cuenta en el diagnóstico diferencial.

Los niveles de Heme oxigenasa-1 (HO-1) se hayan elevados paralelamente con los de ferritina en la ESA y en el síndrome hemofagocítico, pero no en otras situaciones que cursan con ferritina alta. Así pues, la elevación de HO-1 puede ayudar a realizar el

diagnóstico diferencial de las hiperferritinemias.

Los niveles de procalcitonina se hallan elevados en los procesos infecciosos bacterianos sistémicos y, en este sentido, pueden ayudar en el diagnóstico de pacientes febriles con enfermedades autoinmunes sistémicas, para excluir cuadros de origen séptico. Sin embargo, en la ESA, aun en ausencia de infección, los niveles suelen estar muy elevados lo que también puede ser de ayuda diagnóstica.

### EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

En las radiografías simples de las articulaciones afectas se observan alteraciones características que dependen del momento evolutivo. En un estadio precoz son normales o muestran aumento de partes blandas y osteoporosis yuxtaarticular. En estadios avanzados aparecen erosiones, cambios destructivos de intensidad variable y fusión, que se hace patente a nivel de carpos (pericapital y carpo-metacarpiana), tarsos y columna cervical. La artropatía erosiva aparece en la mayoría de los pacientes que sufren una evolución crónica; esta forma clínica supone entre el 30% y el 50% de los casos.

Las diferentes pruebas de imagen, a nivel pulmonar, pueden poner de manifiesto derrame pleural, infiltrados pulmonares, neumonitis intersticial, hipertensión pulmonar, signos de bronquiolitis obliterante, neumonías bacterianas o síndrome de distrés respiratorio del adulto.

A nivel cardíaco, las diferentes exploraciones complementarias pueden evidenciar la existencia de derrame pericárdico, taponamiento cardíaco, miocarditis, endocarditis o lesiones valvulares verrugosas.

A nivel del sistema nervioso central, la punción lumbar puede objetivar pleocitosis neutrofílica, como reflejo de una meningitis aséptica y, la RM, lesiones isquémicas focales propias de microangiopatía trombótica.

Desde el punto de vista hematológico, la biopsia de médula ósea y de ganglios linfáticos, puede poner de manifiesto una gran variedad de alteraciones que han sido descritas anteriormente (tabla 1).

Al tratarse de una enfermedad febril, habrá que realizar hemocultivos seriados, urocultivo y serología amplia, para excluir cualquier proceso infeccioso que pueda remedar o desencadenar la ESA.

### ANATOMÍA PATOLÓGICA

El examen histopatológico de la piel muestra una dermatitis perivascular superficial, sin depósito de

inmunoglobulinas ni complemento. La biopsia sinovial muestra una sinovitis crónica inespecífica con proliferación de la capa limitante e infiltración de linfocitos, células mononucleares y plasmáticas. Las biopsias hepáticas han evidenciado infiltrados periportales de células mononucleares y neutrófilos, necrosis focal, nódulos hialinos y vacuolización citoplásmica. A nivel renal pueden encontrarse diferentes tipos de glomerulonefritis y amiloidosis. En casos excepcionales se ha podido observar una microangiopatía trombótica difusa. Las alteraciones que pueden observarse en la médula ósea ya han sido descritas anteriormente.

La histopatología de los ganglios linfáticos puede clasificarse en 4 patrones diferentes<sup>(20)</sup>. 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. Por último, el cuarto patrón muestra hiperplasia folicular característica. En la evolución, las lesiones muestran un espectro histológico dinámico que incluye estos cuatro patrones. La linfadenopatía dermatopática<sup>(21)</sup> se caracteriza por una proliferación de histiocitos y depósito de melanina en la zona paracortical de los ganglios. Ha sido descrita en el contexto de linfomas cutáneos de células T, linfomas de Hodgkin y en la ESA. En muy raras ocasiones la enfermedad se ha asociado con cuadros de linfoma o de síndrome de Kikuchi (linfadenitis subaguda necrotizante). A veces, el diagnóstico diferencial con el linfoma es muy difícil a pesar de realizar un estudio histológico exhaustivo.

### CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

Existen al menos 8 grupos diferentes de criterios de clasificación y diagnóstico: Yamaguchi<sup>(22)</sup>, Cush<sup>(23)</sup>, Fautrel<sup>(24)</sup>, Calabro y Londino, Medsger, Kahn, Reginato<sup>(17)</sup> y Goldman, pero ninguno es universalmente aceptado. Todos ellos se basan en combinaciones de las manifestaciones clínico-biológicas más importantes de la ESA (tabla 2). Además hay que excluir las enfermedades

Tabla 2: **Principales rasgos clínicos y biológicos de la ESA**

- Inicio del cuadro clínico antes de los 35 años de edad.
- Posibles episodios similares en la infancia.
- Fiebre diaria en agujas, con uno o dos picos vespertinos, de al menos 39°C.
- Artralgias de más de 2 semanas de duración.
- Oligo o poliartritis.
- Fusión de carpos, tarsos y columna cervical.
- Erupción evanescente típica.
- Odinofagia intensa.
- Adenopatías.
- Esplenomegalia.
- Hepatomegalia.
- Serositis.
- Mialgias.
- Dolor abdominal.
- Leucocitosis > 10.000-15.000 (PMN > 80%).
- VSG y PCR elevadas.
- Alteración de las pruebas de función hepática.
- Elevación importante de ferritina sérica (> 1.000 microg/L).
- Ferritina glicosilada ≤ 20%.
- Factor reumatoide negativo.
- Anticuerpos antinucleares negativos.
- Excluir las enfermedades que puedan remedar a la ESA, sobre todo infecciones, neoplasias, enfermedades hematológicas, reumáticas y enfermedades autoinmunes sistémicas.
- Algunos autores también exigen un período de observación de 12 semanas a 6 meses antes de realizar el diagnóstico definitivo.

que puedan remedar a la ESA, sobre todo infecciones, neoplasias, enfermedades hematológicas, reumáticas y enfermedades autoinmunes sistémicas. Algunos criterios también exigen un período de observación de 12 semanas a 6 meses antes de realizar el diagnóstico definitivo. La sensibilidad y especificidad de los diferentes grupos de criterios diagnósticos está en torno al 80%-90%. Los más utilizados son los de Yamaguchi et al<sup>(22)</sup>, los de Cush et al<sup>(23)</sup> y los de Fautrel et al<sup>(24)</sup>.

Yamaguchi et al<sup>(22)</sup> analizaron los datos obtenidos en un estudio multicéntrico de 90 pacientes japoneses y 267 controles. Los criterios propuestos, quizá los más empleados, consisten en: a) Criterios mayores: fiebre > 39°C, intermitente, de más de una semana de duración; artralgias de más de dos semanas de duración; erupción cutá-

nea típica; leucocitosis  $> 10.000$  ( $> 80\%$  granulocitos. b) Criterios menores: Odinofagia; linfadenopatía y/o esplenomegalia; disfunción hepática; ausencia de factor reumatoide y anticuerpos antinucleares. Reuniendo 5 o más criterios, que incluyan al menos 2 criterios mayores, se alcanza una sensibilidad diagnóstica de 96.2% y una especificidad de 92.1%. Además, es necesario excluir procesos infecciosos, neoplásicos y otras enfermedades reumáticas que puedan remedar a la ESA.

Cush et al<sup>(23)</sup> proponen un procedimiento diagnóstico en el que valoran con dos puntos cada una de las siguientes manifestaciones o criterios mayores (fiebre  $> 39^{\circ}\text{C}$ ; erupción cutánea característica; leucocitosis  $> 12.000 + \text{VSG} > 40 \text{ mm/h}$ ; negatividad del factor reumatoide y ANA; anquilosis de los huesos del carpo) y con un punto, cada uno de los criterios menores (edad de inicio  $< 35$  años; artritis; odinofagia; hepatomegalia/esplenomegalia/adenopatías generalizadas/alteraciones de la función hepática; serositis; anquilosis cervical o de los tarsos). Definen la ESA como probable cuando se suman 10 puntos con 12 semanas de observación obligada y ESA definida, cuando se suman 10 puntos con 6 meses de observación obligada.

Fautrel et al<sup>(24)</sup> definen 6 criterios mayores (fiebre en picos  $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ; artralgia; eritema transitorio; faringitis; polimorfonucleares  $> 80\%$ ; ferritina glicosilada  $\leq 20\%$ ) y 2 criterios menores (erupción maculopapular; leucocitosis  $\geq 10.000$ ). El diagnóstico se confirma si se reúnen 4 criterios mayores o 3 mayores, junto con 2 menores.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Hay que realizarlo con las enfermedades autoinmunes sistémicas (artritis reumatoide, fiebre reumática, otras artropatías inflamatorias, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, otras conectivopatías, vasculitis sistémicas, enfermedades granulomatosas), infecciones (víricas, sepsis, endocarditis bacteriana, meningitis), neoplasias sólidas o de origen hematológico (leucemias, linfomas, linfadenopatía angioinmunoblástica) y con otras enfermedades (toxicodermia medicamentosa, enfermedad del suero, síndrome hemofagocítico, síndrome de Kikuchi, síndrome de Schnitzler -urticaria crónica, pico monoclonal Ig M, osteosclerosis, fiebre, erupción, artritis, serositis, hepato-esplenomegalia, adenopatías-, fiebre mediterránea familiar y otros síndromes de fiebre periódica).

### PRUEBAS SISTEMÁTICAS, A REALIZAR EN TODOS LOS PACIENTES

- Hemograma, VSG, PCR, estudio de coagulación, bioquímica general, CPK, Inmunoglobulinas, electroforesis de proteínas, Beta 2 microglobulina y orina.
- Extensión de sangre periférica.
- Ferritina y ferritina glicosilada.
- Hemocultivos (3 a 6), urocultivo, coprocultivo y cultivo faríngeo.
- Título de ASTO.
- Mantoux y booster.
- Parásitos en heces.
- Factor reumatoide, ANA, anti DNA, anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro, anti-La, ANCA, crioglobulinas, C 3 y C 4.
- Serología de virus de hepatitis A, B y C.
- Serología de sífilis y HIV.
- Serología de citomegalovirus, rubéola, Epstein-Barr, sarampión, parvovirus B 19, parotiditis, echovirus, influenza, parainfluenza, coxsackie, adenovirus, herpes virus.
- Serología de enfermedad de Lyme (Borrelia burgdorferi), Brucella, Leptospira, fiebre tifoidea, Toxoplasma, fiebre Q, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae.
- Electrocardiograma.
- Radiografía de tórax, manos, pies, pelvis, cráneo y articulaciones afectas.
- Ecografía abdominal (TAC abdominopélvico si se estima conveniente).
- Ecocardiografía.

### PRUEBAS DIRIGIDAS, SEGÚN LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Biopsia cutánea.
- PAAF y/o biopsia de ganglio linfático.
- Aspiración y/o biopsia de médula ósea (Mantener un alto índice de sospecha para el SAM, dada su gravedad y similitud clínica con un brote de ESA).
- Biopsia renal (glomerulonefritis, amiloidosis).
- Toracocentesis.
- Pericardiocentesis.
- Electromiograma y biopsia muscular.
- Estudios específicos de cualquier órgano afecto (pulmón, corazón, hígado, aparato digestivo, sistema nervioso, riñón, estudio oftalmológico, sistema reticuloendotelial, estudio hematológico, estudios para excluir neoplasias).

### PRONÓSTICO

---

El pronóstico es muy variable; en las series más recientes ha mejorado notablemente debido al diagnóstico precoz y a un tratamiento más eficaz. La evolución de la enfermedad puede ser monofásica (30%), recidivante o policíclica con afectación articular y/o sistémica (40%) o de curso crónico y progresivo, con daño fundamentalmente articular (30%).

Los cuadros que se inician con poliartritis o afección de grandes articulaciones proximales (rizomélicas) tienen mayor tendencia a la cronicidad de la artritis, por tanto precisan un tratamiento más intenso desde el inicio. Sin embargo, el inicio en forma de artralgiás predice una evolución monofásica o policíclica. Niveles de ferritina > 5 veces su valor normal, al inicio, también se han asociado con un curso crónico.

Más del 80% de los pacientes precisan tratamiento corticoideo en algún momento de la evolución de la enfermedad y en más del 50% se necesita usar metotrexato. La artritis crónica erosiva, destructiva y con tendencia a la fusión de carpos, tarsos y columna cervical, puede producir importante incapacidad funcional y laboral. Algunos pacientes precisan sustitución protésica de la cadera o rodilla.

La mortalidad es relativamente baja, siendo la supervivencia a los 5 años de un 90%.

Raramente, pueden ocurrir complicaciones graves como el síndrome de distrés respiratorio, hipertensión pulmonar, insuficiencia hepática severa, meningitis aséptica, glomerulonefritis, miocarditis, taponamiento pericárdico, coagulación intravascular diseminada, microangiopatía trombótica difusa, síndrome hemolítico-urémico, SAM, amiloidosis o fallo multiorgánico y muerte.

### MONITORIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

---

La monitorización de la actividad de la enfermedad se realiza a través de la expresión de las manifestaciones clínicas, el hemograma, reactantes de fase aguda, pruebas de función hepática y niveles de ferritina sérica.

También se han sugerido como marcadores de actividad de la enfermedad los niveles de receptores solubles de IL-2 (sIL-2R), los de citocinas (IL-1, IL-6, IL-8, IL-18, TNF- $\alpha$ , INF-gamma), del factor estimulador de colonias macrofágicas, de procalcitonina y de Heme-oxigenasa-1 (HO-1). Todos ellos están elevados durante la fase aguda de la enfermedad, pero no se determinan habitualmente en la clínica.

### TRATAMIENTO

---

No existen grandes estudios multicéntricos, prospectivos, aleatorizados y controlados a doble ciego que comparen los diferentes fármacos disponibles para el tratamiento de la ESA. Por tanto, el tratamiento se hace empíricamente, basado en series descriptivas de enfermos, en estudios retrospectivos, pequeños estudios piloto prospectivos, descripción de casos clínicos y en la experiencia de médicos expertos. Los más empleados son los corticoides y el metotrexato. Es prudente evitar la sulfasalazina en estos pacientes, ya que se han descrito casos de toxicidad grave (hepatitis fulminante, mielosupresión y síndrome de activación macrofágica) cuando se emplea en el tratamiento de esta enfermedad.

#### AINE

##### (aspirina, indometacina, naproxeno y otros)

Controlan las manifestaciones articulares y sistémicas de la enfermedad sólo en el 15%-25% de los casos. Además, se ha descrito ocasionalmente el desarrollo de toxicidad hepática severa; por lo tanto la tendencia actual es no utilizarlos como tratamiento único y hacerlo por períodos más cortos, conjuntamente con los corticoides. En cualquier caso, no existe una contraindicación formal de su empleo, salvo en casos de alteración hepática importante.

#### Corticoides

La prednisona en dosis de 0,5-1 mg/kg/día constituye el tratamiento inicial de elección en la mayoría de los casos. Son eficaces en el 90% de los pacientes; la fiebre, la artritis y las manifestaciones sistémicas, tienden a mejorar en una o varias semanas. Una dosis media o alta de corticoides debe mantenerse al menos durante 3 ó 4 semanas, si no existe contraindicación. Con posterioridad, cuando los síntomas hayan cedido y las alteraciones analíticas se normalicen o mejoren notablemente, se iniciará el descenso paulatino hasta suspenderlos si es posible, o en su defecto, mantener una dosis mínima que permita controlar las manifestaciones clínicas. Como ocurre en la artritis reumatoide y en otras enfermedades autoinmunes sistémicas, hasta el 50% de los pacientes precisarán dosis de mantenimiento de aproximadamente 5-7,5 mg / día de prednisona para evitar la recidiva de la enfermedad. En caso de que las dosis bajas de corticoides no sean suficientes para mantener la remisión, el fármaco que suele añadirse con mayor frecuencia como ahorrador de esteroides es el metotrexato.



### **Metotrexato**

Es el fármaco más utilizado como ahorrador de corticoides y para tratar casos resistentes a dichos fármacos<sup>(25, 26, 27)</sup>. Se emplea en dosis y pautas similares a las usadas en el tratamiento de la artritis reumatoide. Resulta eficaz en el 85% de los casos, mejorando la poliartritis, las manifestaciones sistémicas y las alteraciones analíticas. Asimismo, permite el uso de una dosis mínima de esteroides o incluso la suspensión de los mismos.

### **Casos resistentes al tratamiento habitual**

#### *Megadosis endovenosas de corticoides<sup>(28)</sup>*

Los pulsos intravenosos de corticoides han sido empleados con éxito en casos aislados de ESA con manifestaciones graves, tales como hepatopatía, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, síndrome de distrés respiratorio agudo, taponamiento cardíaco, SAM, coagulación intravascular diseminada, alteraciones del sistema nervioso central o fallo multiorgánico.

#### *Inmunoglobulinas endovenosas<sup>(29)</sup>*

Las inmunoglobulinas intravenosas, en pauta mensual, administradas durante varios meses consecutivos, también se han empleado con buenos resultados en series pequeñas de pacientes y en varios casos clínicos aislados. Se han usado en casos resistentes al tratamiento habitual, en miocarditis, SAM, aplasia pura de células rojas, glomerulonefritis colapsante, coagulación intravascular diseminada, fallo multiorgánico y durante el embarazo. En algunos casos graves se han empleado conjuntamente con pulsos intravenosos de corticoides. Generalmente, pasados varios meses se deben suspender y se sustituyen por otro fármaco que pueda mantener la enfermedad en remisión.

#### *Anakinra*

Se ha empleado con éxito en algo más de una treintena de pacientes con ESA<sup>(30-36)</sup>. La serie mayor incluye a 15 enfermos que no respondieron al tratamiento habitual de corticoides, metotrexato y otros fármacos inductores de remisión. Incluso se ha usado en casos de complicaciones sistémicas graves, por ejemplo coagulación intravascular diseminada, y en casos resistentes a infliximab. Su dosificación habitual en adultos es de 100 mg/día/ vía subcutánea. Mejora en pocos días la fiebre, la artritis, las manifestaciones sistémicas, los parámetros biológicos (VSG, PCR, leucocitosis, ferritina, transaminasas, IL 1, 6 y 18) y permite la reducción efectiva de corticoides en la mayoría de los casos.

Hay que tener en cuenta sus posibles efectos secundarios, sobre todo las infecciones, a veces graves, la erupción cutánea que aparece con cierta frecuencia y, aunque sea anecdótico, se ha descrito un caso de muerte de origen cardíaco en una mujer joven con ESA, durante el tratamiento con anakinra. Con todos estos datos, se concluye que puede ser una buena opción en casos graves y resistentes al tratamiento habitual, pero se ha de considerar su empleo de forma individualizada, obteniendo el consentimiento informado del paciente, aplicarlo como tratamiento compasivo y bajo un control médico estricto.

#### *Infliximab*

También se ha empleado con éxito en dosis de 3 a 5 mg/ kg / en las semanas 0, 2 y 6; y posteriormente, cada 6-8 semanas, dependiendo de la evolución clínica y de las necesidades del paciente<sup>(37-44)</sup>. Así, algunos enfermos han recibido dicho tratamiento durante más de dos años. Existe un estudio observacional que incluyó 15 pacientes<sup>(39)</sup>, un estudio prospectivo no comparativo (4 pacientes)<sup>(40)</sup>, varias series pequeñas de enfermos y casos aislados de pacientes con enfermedad grave y resistente al tratamiento con corticoides y metotrexato. En general, se aprecia una mejoría notable inicial en las manifestaciones articulares, sistémicas (fiebre, erupción cutánea, odinofagia, serositis, hepatoesplenomegalia, proteinuria por glomerulonefritis, síndrome de activación macrofágica) y marcadores de actividad de la enfermedad (VSG, PCR, ferritina, IL-6, IL-18). Sin embargo, con el tiempo puede haber pérdida de eficacia que obliga a abandonar el tratamiento en bastantes casos. Además, muchas de las respuestas clínicas son sólo parciales. Incluso hay casos resistentes al tratamiento con infliximab desde el principio, sobre todo cuando la enfermedad fue de inicio juvenil. Por lo tanto, la eficacia, a falta de amplios estudios controlados, doble ciego, quizá no sea tan llamativa como en la artritis reumatoide y en las espondiloartropatías. De todos modos, puede ser útil en muchos pacientes con ESA resistente a otros tratamientos, e incluso la respuesta podría ser prolongada en el tiempo tras la suspensión del fármaco.

Por otra parte, se han descrito casos aislados de complicaciones moderadas o graves, tales como meningoencefalitis por listeria, hepatitis fulminante en un paciente con HBsAg positivo, infiltrados pulmonares por neumonitis, insuficiencia cardíaca y algunas reacciones infusionales importantes. Por todo ello, pensamos que infliximab también puede ser una buena opción en casos de ESA graves y resis-

tentes al tratamiento habitual, pero se ha de considerar su empleo de forma individualizada, obteniendo el consentimiento informado del paciente y utilizándolo como tratamiento compasivo, bajo medidas estrictas de control y monitorización.

### *Etanercept*

En un primer estudio abierto de 6 meses de duración<sup>(45)</sup>, fueron tratados con etanercept 12 pacientes con ESA y artritis activa. La dosis inicial empleada fue de 25 mg, dos veces a la semana y 4 pacientes requirieron un aumento de dosis a 25 mg, tres veces a la semana. La media de duración de la enfermedad al inicio del estudio fue de 10.7 años. Todos los pacientes habían sido tratados previamente sin éxito con otros fármacos modificadores de la enfermedad. La eficacia fue evaluada según los criterios de mejoría del ACR. Diez pacientes completaron el estudio; 2 se retiraron del mismo por exacerbaciones de la enfermedad (erupción, fiebre y artritis). Siete pacientes alcanzaron los criterios de respuesta ACR 20%. De estos 7 respondedores, 4 alcanzaron los criterios de respuesta ACR 50% y 2 los criterios ACR 70%. Tres pacientes sufrían manifestaciones sistémicas (fiebre y erupción cutánea); éstas mejoraron en un solo caso. La artritis no mejoró en ninguno de estos 3 pacientes. Exceptuando los dos pacientes que se retiraron del estudio por exacerbación de la enfermedad, no se observaron otros efectos adversos significativos. Los autores concluyen que en este primer estudio el etanercept se mostró eficaz para el tratamiento de la artritis y fue bien tolerado, pero afirman que son necesarios más estudios para obtener conclusiones definitivas. No tuvo eficacia sobre las manifestaciones sistémicas.

En un estudio posterior<sup>(39)</sup>, fueron invitados a participar todos los departamentos de reumatología y medicina interna de Francia, que tuviesen pacientes con ESA refractaria al tratamiento habitual y que hubiesen sido tratados con anti-TNF. La información clínica fue recogida utilizando un cuestionario estandarizado. Fueron reunidos 20 pacientes, con una edad media de 40.7 años (rango 18-74) al inicio del tratamiento y una duración media de la enfermedad de 8.5 años (rango 2-21). La expresión clínica fue predominantemente de carácter sistémico en 5 pacientes y poliarticular en 15. La respuesta previa a corticoides y metotrexate fue considerada inadecuada en todos los casos. Infliximab fue usado en 15 pacientes, y etanercept en 10; 5 habían recibido ambos fármacos consecutivamente. Los corticoides se mantuvieron en 18 pacientes y un inmunosupresor en 17.

Durante un período de seguimiento medio de 13 meses, se alcanzó la remisión completa en 5 casos (de 25 secuencias de tratamiento): uno de ellos recibiendo etanercept y los 4 restantes infliximab. Se obtuvo una respuesta parcial en 16 casos (7 con etanercept y 9 con infliximab). El tratamiento fue ineficaz en 4 casos (2 con cada uno de los fármacos). En la última visita, el tratamiento con anti-TNF había sido discontinuado en 17 casos, en 11 de ellos por ineficacia o pérdida de eficacia, en 4 ocasiones por efectos secundarios y en otros 2 pacientes por otras razones. Los autores concluyen que los anti-TNF pueden resultar de ayuda en algunos pacientes con ESA refractaria al tratamiento. Sin embargo, la mayoría de los pacientes sólo consiguen una respuesta parcial y la suspensión del tratamiento con el tiempo suele ser la regla. Así pues, es necesaria una mejor evaluación de la relación riesgo-beneficio de este tipo de tratamiento.

Además de estos dos estudios, se han publicado algunos casos clínicos aislados en los cuales el etanercept se ha mostrado eficaz en el tratamiento de la enfermedad o de algunas complicaciones de la misma, como la amiloidosis renal<sup>(46)</sup> o cardíaca<sup>(47)</sup>.

Por otra parte, también se han comunicado casos aislados de complicaciones graves tales como meningitis por listeria, el empeoramiento de un caso de síndrome hemofagocítico o un caso de muerte súbita tras 6 semanas de tratamiento. Por este motivo, se hacen las mismas recomendaciones de cautela señaladas para anakinra e infliximab.

### **Otros tratamientos**

Existen pequeñas series de enfermos, generalmente retrospectivas, o descripción de casos aislados, en los que se han empleado sales de oro, D-penicilamina, antipalúdicos, sulfasalazina, leflunomida o azatioprina para las manifestaciones articulares crónicas.

Asimismo, se han descrito casos aislados, generalmente con manifestaciones extraarticulares graves, tratados con ciclosporina A, ciclofosfamida oral o intravenosa, micofenolato, adalimumab, rituximab, tacrolimus, dexametasona, talidomida, anticuerpos monoclonales anti-receptores de IL 6, plasmaféresis de doble filtración, aféresis de adsorción de granulocitos y monocitos, trasplante autólogo de stem cell y trasplante hepático, pero las referencias en la literatura médica son muy escasas y no existe ningún estudio prospectivo, de diseño adecuado, que apoye su utilización de una forma generalizada.

RECOMENDACIONES

**1)** A falta de grandes estudios prospectivos, multicéntricos, aleatorizados y controlados, el tratamiento de la ESA continúa siendo empírico. Habitualmente el tratamiento inicial se basa en el uso de corticoides. Aproximadamente la mitad de los pacientes precisan añadir metotrexato para disminuir la dosis de corticoides y mantener la remisión total o parcial de la enfermedad.

**2)** En casos graves y resistentes a estos fármacos, los mejores resultados, a corto y medio plazo, se han obtenido con anakinra e infliximab.

**3)** Los casos fulminantes con complicaciones sistémicas graves se suelen tratar inicialmente con pulsos de corticoides e inmunoglobulinas. Anakinra, probablemente sea una buena opción en estos casos aunque no existen suficientes datos. Infliximab, ciclofosfamida en pulsos intravenosos y ciclosporina A también se ha empleado en pacientes con manifestaciones graves.

**4)** Para mantener la remisión a largo plazo, en casos graves de evolución crónica, resistentes a los corticoides y metotrexate, tendremos que elegir de forma individualizada y empírica, entre los fármacos biológicos (preferentemente anakinra e infliximab) y los fármacos inductores de remisión más clásicos (antipalúdicos, sales de oro, azatioprina, ciclosporina A, leflunomida o ciclofosfamida).

**5)** Otras modalidades terapéuticas (micofenolato, tacrolimus, rituximab y plasmaféresis) se consideran experimentales y deben quedar reservadas para casos graves resistentes a los tratamientos anteriores.

with active untreated adult onset Still's disease. Clin Rheumatol. 2007; 26: 393-400.

6. Cagatay Y, Gul A, Cagatay A, Kamali S, Karadeniz A, Inanc M, Ocal L, Aral O, Konice M. Adult-onset still's disease. Int J Clin Pract. 2007, May 18 (online).
7. Singh S, Samant R, Joshi VR. Adult onset Still's disease: a study of 14 cases. Clin Rheumatol. 2007 Aug 15 (online).
8. Louthrenoo W, Aramsareewong T, Sukitawut W. Adult onset Still's disease: clinical features and outcome in 16 Thai patients. J Clin Rheumatol. 2001;7(5):301-7.
9. Pay S, Türkçapar N, Kalyoncu M, Sim\_ek I, Beyan E, Ertenli I, Oztürk MA, Düzgün N, Erdem H, Ozbalkan Z, Kiraz S, Kinikli G, Besbas N, Dinç A, Ate\_A, Olmez U, Calgüneri M, Aydintu\_OT, Bakkalo\_Ju A, Turan M, Turgay M, Karaaslan Y, Topalo\_Ju R, Duman M, Ozen S; Ankara Rheumatology Study Group. A multicenter study of patients with adult-onset Still's disease compared with systemic juvenile idiopathic arthritis. Clin Rheumatol. 2006; 25: 639-44.
10. Chen DY, Lan JL, Hsieh TY, Chen YH. Clinical manifestations, disease course, and complications of adult-onset Still's disease in Taiwan. J Formos Med Assoc. 2004;103(11):844-52.
11. Lin SJ, Chao HC, Yan DC. Different articular outcomes of Still's disease in Chinese children and adults. Clin Rheumatol. 2000;19(2):127-30.
12. Mok CC, Lau CS, Wong RW. Clinical characteristics, treatment, and outcome of adult onset Still's disease in southern Chinese. J Rheumatol. 1998;25(12):2345-51.
13. Lim E, Chng HH. Adult-onset Still's disease in an oriental population: manifestations, course and outcome in 16 patients. Ann Acad Med Singapore. 1998;27(1):11-5.
14. 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(3):592-7.
15. Masson C, Le Loët X, Lioté F, Renou P, Dubost JJ, Boissier MC, Brithmer L, Brégeon C, Audran M. Adult Still's disease: part I. Manifestations and complications in sixty-five cases in France. Rev Rhum Engl Ed. 1995;62(11):748-57.
16. Uppal SS, Pande IR, Kumar A, Kailash S, Sekharan NG, Adya CM, Malaviya AN. Adult onset Still's disease in northern India: comparison with juvenile onset Still's disease. Br J Rheumatol. 1995;34(5):429-34.
17. Reginato AJ, Schumacher HR Jr, Baker DG, O'Connor CR, Ferreiros J. Adult onset Still's disease: experience in 23 patients and literature review with emphasis on organ failure. Semin Arthritis Rheum. 1987;17(1):39-57.

BIBLIOGRAFÍA

1. Evensen KJ, Nossent HC. Epidemiology and outcome of adult-onset Still's disease in Northern Norway. Scand J Rheumatol. 2006; 35: 48-51.
2. Riera Alonso E, Olivé Marqués A, Sallés Lizarzaburu M, Holgado Pérez S, García Casares E, Tena Marsà X. Enfermedad de Still del adulto: revision de 26 casos. Med Clin (Barc). 2007;129:258-61.
3. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. Ann Rheum Dis. 2006; 65: 564-72.
4. Efthimiou P, Georgy S. Pathogenesis and management of adult-onset Still's disease. Semin Arthritis Rheum. 2006; 36: 144-52.
5. Chen DY, Lan JL, Lin FJ, Hsieh TY. Elevated levels of soluble Fas (APO-1, CD95), soluble Fas ligand, and matrix metalloproteinase-3 in sera from patients

18. Wouters JM, van de Putte LB. Adult-onset Still's disease; clinical and laboratory features, treatment and progress of 45 cases. *Q J Med.* 1986;61(235):1055-65.
19. Behrens EM, Beukelman T, Paessler M, Cron RQ. Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2007; 34:1133-8.
20. 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.
21. Lee SW, Park MC, Kim H, Park YB, Lee SK. Dermatopathic lymphadenopathy in a patient with adult onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25:312-4.
22. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H, Kashiwazaki S, Tanimoto K, Matsumoto Y, Ota T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1992;19:424-30.
23. Cush JJ, Medsger TA Jr, Christy WC, Herbert DC, Cooperstein LA. Adult-onset Still's disease. Clinical course and outcome. *Arthritis Rheum.* 1987;30:186-94.
24. Fautrel B, Zing E, Golmard JL, Le Moel G, Bissery A, Rioux C, Rozenberg S, Piette JC, Bourgeois P. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease. *Medicine (Baltimore).* 2002;81:194-200.
25. Fautrel B, Borget C, Rozenberg S, Meyer O, Le Loët X, Masson C, Koeger AC, Kahn MF, Bourgeois P. Corticosteroid sparing effect of low dose methotrexate treatment in adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1999;26:373-8.
26. Fujii T, Akizuki M, Kameda H, Matsumura M, Hirakata M, Yoshida T, Shinozawa T, Mimori T. Methotrexate treatment in patients with adult onset Still's disease--retrospective study of 13 Japanese cases. *Ann Rheum Dis.* 1997;56:144-8.
27. Aydintug AO, D'Cruz D, Cervera R, Khamashta MA, Hughes GR. Low dose methotrexate treatment in adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1992; 19: 431-5.
28. Bisagni-Faure A, Job-Deslandre C, Menkès CJ. [Treatment of Still's disease with bolus methylprednisolone. Retrospective study of 7 patients][Article in French] *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1992 ;59:228-32.
29. Vignes S, Wechsler B, Amoura Z, Papo T, Francès C, Huong DL, Veyssier P, Godeau P, Piette JC. Intravenous immunoglobulin in adult Still's disease refractory to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Rheumatol.* 1998; 16: 295-8.
30. Lequerré T, Quartier P, Rosellini D, et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2007 (Online 18 October).
31. Kötter I, Wacker A, Koch S et al. Anakinra in Patients with Treatment-Resistant Adult-Onset Still's Disease: Four Case Reports with Serial Cytokine Measurements and a Review of the Literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2007 (online Jun 20).
32. Kalliolias GD, Georgiou PE, Antonopoulos IA, Andonopoulos AP, Lioussis SN. Anakinra treatment in patients with adult-onset Still's disease is fast, effective, safe and steroid sparing: experience from an uncontrolled trial. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66:842-3.
33. Ruiz PJ, Masliah E, Doherty TA, Quach A, Firestein GS. Cardiac death in a patient with adult-onset Still's disease treated with the interleukin 1 receptor inhibitor anakinra. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66: 422-3.
34. Rudinskaya A, Trock DH. Successful treatment of a patient with refractory adult-onset still disease with anakinra. *J Clin Rheumatol.* 2003; 9: 330-2.
35. Fitzgerald AA, Leclercq SA, Yan A, Homik JE, Dinarello CA. Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 1794-803.
36. Vasques Godinho FM, Parreira Santos MJ, Canas da Silva J. Refractory adult onset Still's disease successfully treated with anakinra. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64: 647-8.
37. Thonhofer R, Soleiman A, Kriessmayr M, Thonhofer U, Wipfler E, Gaugg M, Eder S, Erlacher L. Decrease of proteinuria in a patient with adult-onset Still's disease and glomerulonephritis after anti-TNFalpha therapy. *Scand J Rheumatol.* 2006; 35:485-8.
38. Huffstutter JE, Sienknecht CW. Treatment of resistant adult still disease with infliximab: a report of 2 cases. *J Clin Rheumatol.* 2004;10:218-21.
39. Fautrel B, Sibia J, Mariette X, Combe B; Club Rhumatismes et Inflammation. Tumour necrosis factor alpha blocking agents in refractory adult Still's disease: an observational study of 20 cases. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:262-6.
40. 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.
41. Kraetsch HG, Antoni C, Kalden JR, Manger B. Successful treatment of a small cohort of patients with adult onset of Still's disease with infliximab: first experiences. *Ann Rheum Dis.* 2001;60 Suppl 3:iii55-7.
42. Cavagna L, Caporali R, Epis O, Bobbio-Pallavicini F, Montecucco C. Infliximab in the treatment of adult Still's disease refractory to conventional therapy.

- Clin Exp Rheumatol. 2001;19:329-32.
43. Bonilla-Hernán MG, Cobo-Ibáñez T, De Miguel-Mendieta E, Martín-Mola E. Tratamiento con infliximab (anti-TNF alfa) en pacientes con enfermedad de Still del adulto. *An Med Interna*; 2004; 21: 23-26.
44. Aurrecochea E, González-Suárez, Martínez-Taboada VM, Sánchez-Andrade S, Peña JL, Blanco R, Rodríguez-Valverde V. Infliximab en la enfermedad de Still del adulto: dos casos. *Rev Esp Reumatol* 2001; 28: 217.
45. Husni ME, Maier AL, Mease PJ, Overman SS, Fraser P, Gravallesse EM, Weinblatt ME. Etanercept in the treatment of adult patients with Still's disease. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1171-6.
46. Serratrice J, Granel B, Disdier P, Weiller PJ, Dussol B. Resolution with etanercept of nephrotic syndrome due to renal AA amyloidosis in adult Still's disease. *Am J Med.* 2003;115:589-90.
47. Asherson RA, Pascoe L. Adult onset Still's disease: response to Enbrel. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:859-60.