

# Enfermedad de Still del adulto

J.A. Castellano Cuesta<sup>(1)</sup>, M.I. Tévar Sánchez<sup>(2)</sup>, N. Fernández-Llanio Comella<sup>(1)</sup>, J.R. Corts Giner<sup>(3)</sup>, F.J. Pastor Oliver<sup>(4)</sup>.

<sup>(1)</sup>Sección de Reumatología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. <sup>(2)</sup>Unidad de Reumatología. Hospital Vega Baja. Orihuela. Alicante. <sup>(3)</sup>Exjefe de Sección de Reumatología. Hospital Clínico Universitario. Valencia. <sup>(4)</sup>Reumatólogo y Médico de Familia. Centro Salud de Jávea. Alicante.

## CONCEPTO

La enfermedad de Still del adulto (ESA) es una enfermedad reumática inflamatoria, de etiología desconocida, de carácter sistémico, 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 quince 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 de una forma detallada, en una serie de 14 pacientes, 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 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 a cualquier edad, suele iniciarse entre los 16 y los 35 años, con una distribución bimodal (un pico entre los 15 y 25 años y otro entre 26 y 46 años). También puede presentarse en ancianos, aunque

raramente. No existe agregación familiar conocida. Se han descrito pequeñas series de pacientes en muchos países alrededor del mundo; curiosamente todas pertenecen al hemisferio norte, sin poder dar una explicación al respecto, pero en cualquier caso hacen pensar en determinadas infecciones o en factores genéticos. En nuestro país se ha descrito recientemente una serie de 41 casos<sup>(2-3)</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, que varían con las diferentes poblaciones (B14, B17, B18, B35, DR2, DR5, DR7, Bw35, Cw4 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 B19, hepatitis B y C, HIV, virus coxsackie) o por otros microorganismos (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Yersinia enterocolitica* 3 y 9, *Campylobacter jejuni*, *Brucella abortus* y *Borrelia burgdorferi*). Así mismo, algún caso aislado se ha desarrollado tras la vacunación antigripal. Quizá, en todos estos casos, podría tratarse de una enfermedad reactiva desencadenada por el proceso infeccioso<sup>(4)</sup>.

La elevación de ciertas citocinas (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, TNF- $\alpha$ , INF-gamma), del factor estimulador de colonias macrofágicas, de procalcitonina, de Heme-oxigenasa-1 (HO-1), del antagonista de los receptores de IL-1 y de los niveles de receptores solubles de IL-2 (sIL-2R), sobre todo en la fase aguda de la enfermedad, también tiene importancia desde el punto de vista patogénico. Algunas de estas citocinas se han convertido en dianas terapéuticas<sup>(5)</sup>.

Los niveles séricos de Fas, Fas ligando soluble y metaloproteinasas 3 de la matriz (MMP-3) se hallan elevados en la enfermedad activa no tratada, pero

su verdadero significado patogénico se desconoce<sup>(6)</sup>. La apoptosis de los linfocitos de sangre periférica está incrementada y ello se relaciona con los niveles de IL-18 a través del FasL y p53<sup>(7)</sup>. Asimismo, los niveles del factor inhibidor de la migración macrofágica (MIF) se hayan elevados en suero, linfocitos T y monocitos, correlacionándose con la actividad de la enfermedad<sup>(8)</sup>. Se ha descrito una disminución de niveles de células T reguladoras (Treg) CD 4 (+) CD 25 (high) y de factor de crecimiento transformante (TGF-beta), así como una correlación inversa de dichos niveles con la actividad de la enfermedad, y ello también podría tener importancia desde el punto de vista patogénico. El incremento de sendos niveles podría asociarse con un curso clínico más favorable de la enfermedad.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS (2-3,9-21)

---

#### **Pródromos (95%-100%)**

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 con seguridad si obedece a una infección local no bacteriana, a una inflamación del tejido linfoide o a una pericondritis de los cartílagos cricotiroides; pero esta última ha sido descrita recientemente en varios pacientes mediante estudios de RM.

#### **Fiebre (95%-100%)**

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 (FUO). Durante el episodio febril se exacerba el resto de la sintomatología, sobre todo la erupción cutánea, las mialgias y la artritis. Dadas las características de la fiebre, cuando el reumatólogo atiende al paciente por primera vez, es frecuente que éste lleve varios días o semanas ingresado en un servicio de medicina interna o de enfermedades infecciosas, se le hayan realizado múltiples pruebas diagnósticas y se haya ensayado tratamiento con diversos antibióticos sin resultado alguno.

#### **Erupción cutánea (70%-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". Ocasionalmente puede durar varios días de forma persistente. El fenómeno de Koebner y el dermatogrfismo 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. A veces son muy tenues y pueden pasar casi inadvertidas para el médico e incluso para el mismo paciente. En ocasiones, las lesiones pueden ser atípicas, de características urticariformes, vesiculares, pustulosas, papulares o en placas persistentes y pruriginosas. El estudio histopatológico de las lesiones es inespecífico, con presencia de inflamación perivascular y ligeros depósitos de C3 en las paredes vasculares. La rara forma clínica que cursa con pápulas y placas persistentes y pruriginosas tiene una histopatología característica, consistente en disqueratosis confinada a las capas externas de la epidermis, así como escaso infiltrado dérmico superficial de neutrófilos, distribuidos de forma dispersa.

#### **Artritis (70%-95%)**

Las artralgias 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, metatarsofalángicas, caderas, interfalángicas distales, temporomandibulares y sacroilíacas.

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 poliartrosis 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

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

<b>Cutáneas</b>	Urticaria, angioedema, vesículas, pústulas, pápulas, placas, lesiones prúrigo-pigmentosas, placas pigmentadas lineales, gangrena digital.
<b>Pulmonares</b>	Neumonitis intersticial, infiltrados pulmonares transitorios, derrame pleural uni o bilateral no infeccioso, hipertensión pulmonar, insuficiencia respiratoria aguda, síndrome de distrés respiratorio agudo, bronquiolitis obliterante, hemorragia alveolar difusa, infecciones pulmonares por inmunosupresión.
<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 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, meningoencefalitis, microangiopatía trombótica cerebral difusa de evolución fulminante, edema cerebral, hipofisitis linfocitaria con SIADH, isquemia cerebral, lesiones focales cerebrales en RM, microangiopatía retiniana, sordera neurosensorial, polimiositis, parálisis de pares craneales, neuropatía periférica, síndrome de Miller Fisher.
<b>Renales</b>	Glomerulonefritis colapsante, amiloidosis secundaria con afectación renal, hiponatremia por disfunción tubular renal proximal.
<b>Infecciones</b>	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 B19, 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.

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

#### **Adenopatías (50%-70%)**

También son muy características. Suelen localizarse en el cuello, en zona submandibular, supraclavicular, axilar e inguinal, fundamentalmente. En ocasiones son generalizadas remediando a 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 (linfa-

denitis subaguda necrotizante). El estudio histopatológico de las adenopatías puede mostrar hiperplasia reactiva, hiperplasia paracortical atípica, reacción histiocítica o inmunoblástica e hiperplasia folicular. A veces, el diagnóstico diferencial con el linfoma es muy difícil a pesar de realizar un estudio histopatológico exhaustivo.

#### **Esplenomegalia y hepatomegalia (40%-60%)**

La afección 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 (15%-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 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, la microangiopatía trombótica en sus diversas formas clínicas, la coagulación intravascular diseminada y la amiloidosis.

### **Síndrome de activación macrofágica (SAM)**

El SAM (también denominado síndrome hemofagocítico reactivo) es una entidad clínico-patológica rara, caracterizada por un cuadro agudo y grave, con posibilidad de aparición de cualquiera de las siguientes manifestaciones: fiebre alta, rash cutáneo, hepatoesplenomegalia, poliadenopatías, insuficiencia hepática y renal, coagulación intravascular diseminada (púrpura, hematomas, sangrados mucosos y hemorragias viscerales), encefalopatía (edema cerebral, letargia, irritabilidad, convulsiones y coma), distrés respiratorio, derrame pleural, afección cardíaca ocasional, shock y fallo multiorgánico. A ello, se asocia una proliferación y activación de macrófagos y linfocitos T, de características morfológicas benignas, con producción de hemofagocitosis a nivel del sistema reticuloendotelial. Los criterios diagnósticos básicos del SAM son dos: la citopenia progresiva de al menos dos líneas celulares hemáticas y la presencia de

hemofagocitosis en el sistema reticuloendotelial. Puede presentarse hasta en el 3% de los ingresos hospitalarios causados por enfermedades autoinmunes sistémicas y en el 15% de los sujetos con ESA. Por su rareza y modo de presentación, es fácil que pueda pasar desapercibido inicialmente, confundiendo con un brote de la enfermedad reumática de base o con un proceso séptico, pudiendo comprometer la vida del paciente.

Por su analogía con el síndrome de activación linfocitaria 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 (TNF-alfa, IFN-gamma, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 e IL-18) responsable de los principales signos biológicos.

Existen, pues, 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) y de las natural killer (NK), responsables de la inducción de la apoptosis celular. Esta disfunción, que permite la proliferación descontrolada de linfocitos y macrófagos, ha sido descrita en el SAM asociado 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 (virus de Epstein-Barr y otros virus del grupo herpes, HIV, influenza, parvovirus y virus de las hepatitis), o causadas por otros microorganismos (bacterias, hongos y parásitos). Así mismo, pueden aparecer tras el empleo de determinados fármacos, puede observarse en pacientes trasplantados (de órganos o de células hematopoyéticas) o en sujetos con enfermedades autoinmunes sistémicas (ESA, AIJS, lupus eritematoso sistémico, sobre todo en las formas juveniles, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, polimiositis y dermatomiositis, síndrome de Sjögren, esclerodermia, vasculitis y enfermedad de Kawasaki)<sup>(23)</sup>.

El SAM puede preceder al diagnóstico de la ESA, coincidir en su inicio, o aparecer tras varios años de evolución de la enfermedad reumática. La edad media de los pacientes en el momento de su aparición está en torno a los 44 años y cuando constituye la primera manifestación de la enfermedad, dificulta notablemente el diagnóstico.

El SAM puede remedar fielmente a la ESA. Un dato diferencial característico es la presencia de citopenias (anemia, trombocitopenia, linfopenia, o pancitopenia).

penia). Además, suele observarse coagulopatía (con o sin hipofibrinogenemia), elevación de triglicéridos y LDH, citolisis hepática, incremento exagerado de los niveles de ferritina, lo cual es muy orientador para el diagnóstico (>10.000 hasta 250.000 ng/ml), elevaciones de IFN-gamma, de receptores solubles de IL-2, del M-CSF y de la Heme-oxigenasa-1 (HO-1). La presencia de niveles bajos de haptoglobina, ferritina >10.000 microg/L y unas cifras normales o bajas de neutrófilos deben alertar al médico sobre la posibilidad del inicio del cuadro. La hipoalbuminemia e hiponatremia también son frecuentes. El déficit de factores de coagulación II, VII y X suele corresponder a disfunción hepática, más que a la presencia de CID.

La presencia de infección, la elevación de PCR por encima de 50 mg/l, así como la elevación importante del factor estimulador de colonias macrofágicas (M-CSF) y de beta2-microglobulina se han descrito como factores de mal pronóstico. En una serie de 18 pacientes con SAM, los que fallecieron tenían niveles de M-CSF de 3.404 pg/ml frente a los que se recuperaron (18 pg/ml) ( $p=0,019$ ) y los niveles de beta2-microglobulina fueron 18,8 vs 5,4 mg/dl ( $p=0,0058$ ). En el SAM secundario a ESA los niveles de IL-18 (5.883 pg/ml) fueron mucho más elevados que los de M-CSF (228 pg/ml), justo a la inversa de lo que ocurre en los pacientes en los cuales el SAM es secundario a LES.

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 y/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>(24)</sup>. Por otra parte, cuando el SAM ocurre en el seno de enfermedades reumáticas, puede coincidir además con infecciones graves que actúan como desencadenantes. Por lo tanto, ante su sospecha, es obligado un estudio amplio, para excluir la posibilidad de cualquier proceso infeccioso.

El examen de la médula ósea (curiosamente, el aspirado resulta más sensible que la biopsia), bazo, ganglios linfáticos o hígado, muestra incremento de macrófagos activados y signos de hemofagocitosis. Inicialmente, los datos histológicos característicos pueden estar ausentes en el examen de médula ósea, obligando a realizar punciones repetidas o a practicar biopsia de un ganglio linfático o del bazo. Esto puede complicar notablemente el proceso diagnóstico, lo que unido a la gravedad del cuadro, pone a prueba la pericia del médico más experimentado.

De los pocos casos descritos en la literatura médica, la mayoría han sido tratados con corticoides (prednisona o 6-metilprednisolona: 1 mg/kg/día), pulsos de corticoides, inmunoglobulinas endovenosas y ciclosporina A (3-5 mg/kg/día). Sobre anakinra y tocilizumab existen escasas referencias, pero en teoría resultan tratamientos muy atractivos, ya que disminuyen los niveles de las citoquinas implicadas en la patogénesis del proceso. La ciclofosfamida y la plasmaféresis se han 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, tacrolimus y fármacos anti-TNF (infliximab). Se ha descrito un caso anecdótico aislado de SAM tras el uso de etanercept, otro con sulfasalazina y, al menos 10 casos tras el empleo de sales de oro, por lo que, unido a otros posibles efectos secundarios de estos fármacos y a la existencia alternativas terapéuticas más eficaces, su uso en la actualidad podría resultar controvertido. Si se sospecha el desencadenamiento del cuadro clínico por un determinado fármaco, es preceptiva la suspensión del mismo. Ganciclovir se ha empleado en casos de infección activa por citomegalovirus, aunque en los casos de etiología viral también es necesario el tratamiento inmunosupresor. El tratamiento antibiótico adecuado de cualquier infección bacteriana, así como el drenaje de abscesos, es requisito imprescindible para obtener una mejoría del proceso. Los casos más graves han requerido en ocasiones la realización de un trasplante de médula ósea. Por su gravedad (la mortalidad es del 20%), es habitual el tratamiento de esta enfermedad en una unidad de cuidados intensivos (UCI).

### **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 también precisa un tratamiento precoz y agresivo en una UCI.

### **Microangiopatía trombótica**

El término microangiopatía trombótica (MAT) se refiere a una lesión de la pared de los vasos sanguíneos (principalmente arteriolas o capilares) que

curso con engrosamiento parietal, trombosis plaquetaria intraluminal y obstrucción parcial o completa de la luz vascular. Dependiendo de si prevalecen las lesiones renales, cerebrales o de su presencia en el embarazo, se distinguen tres entidades clínicamente diferentes, pero histológicamente indistinguibles, el Síndrome Hemolítico Urémico (SHU), la Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) y el síndrome HELLP. Se han descrito alrededor de 20 casos de MAT secundarios a ESA en la literatura médica. La edad media de aparición fue de 32 años y suele ocurrir en los 6 primeros meses del inicio de la enfermedad, aunque el intervalo entre el diagnóstico de ESA y el de MAT puede variar entre 3 días y 17 años<sup>(25-27)</sup>. Predomina en las mujeres con respecto a los hombres (ratio 2:1).

Se caracteriza desde el punto de vista clínico por la péntada clásica de: a) plaquetopenia, b) anemia hemolítica microangiopática (con presencia de esquistocitos, elevación de LDH y bilirrubina directa, test de Coombs negativo y haptoglobina baja o indetectable), c) signos neurológicos fluctuantes (confusión, agitación, convulsiones, coma, ictus isquémicos o hemorrágicos, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible), d) insuficiencia renal y e) fiebre. Otros síntomas menos frecuentes son la isquemia digital, intestinal, pancreática o de otras vísceras, las alteraciones visuales de origen trombótico (isquemia retiniana) y el distrés respiratorio.

Los datos claves para realizar el diagnóstico son el cuadro clínico característico, la trombocitopenia y la anemia hemolítica microangiopática con presencia de esquistocitos en sangre periférica. En el procedimiento diagnóstico es necesario descartar otras causas frecuentes de MAT como son las infecciones (especialmente por acción de la Shigatoxina de la *E. Coli* o la *Shigella Disenteriae*, o por acción de la neuraminidasa neumocócica, el VIH y otros virus), fármacos (inhibidores de la calcineurina, quinina y quimioterapia), neoplasias, rechazo de órganos trasplantados, otras enfermedades autoinmunes sistémicas, hipertensión maligna y embarazo, aunque existen casos hereditarios e idiopáticos sin poder demostrarse una enfermedad de base.

La combinación de anemia hemolítica microangiopática y de trombocitopenia debería alertar al médico para iniciar un tratamiento precoz en espera del diagnóstico definitivo, dada la gravedad de la enfermedad, cuya mortalidad se estima en un 20%. El tratamiento intensivo en una UCI con plasmaféresis repetidas, hemodiálisis, transfusiones, pulsos de corticoides intravenosos, inmunosupresores (ciclosporina A), fármacos biológicos apropiados para la ESA (anakinra, tocilizumab) y el tratamiento específico de

otras enfermedades de base que estén produciendo la MAT, es fundamental, y mejora notablemente el pronóstico. La plasmaféresis es la base del tratamiento, ya que la mayoría de los pacientes no tratados con esta modalidad terapéutica, fallecen.

### **Coagulación intravascular diseminada**

La coagulación intravascular diseminada (CID) es una enfermedad trombo-hemorrágica consistente en la activación del sistema procoagulante y fibrinolítico que supera los mecanismos fisiológicos de autocontrol, conduciendo a un daño multisistémico. El mecanismo de coagulación activado produce una generación extensa de trombina y plasmina activadas, fibrinógeno y fibrina en la sangre circulante, con el consiguiente consumo de factores de coagulación y plaquetas, producción de microcoágulos intravasculares diseminados en vasos de mediano y pequeño calibre, disfunción endotelial y activación secundaria de la fibrinólisis. El consumo de factores de la coagulación y plaquetas conduce a la aparición de fenómenos hemorrágicos y, las microtrombosis extensas, a la producción de necrosis tisular, gangrena, disfunciones e insuficiencias orgánicas. Ello, unido a alteraciones metabólicas y hemodinámicas, conduce con frecuencia a un fallo multiorgánico (renal, pulmonar, cardíaco, cerebral y hepático)<sup>(28)</sup>.

Sus etiologías más frecuentes, actuando por vías patogénicas diferentes, son las infecciones graves, la sepsis, especialmente por gérmenes gramnegativos y en menor proporción por grampositivos, las infecciones virales (HIV, varicela, citomegalovirus y virus de la hepatitis), parásitos, Rickettsias u hongos, las neoplasias sólidas o hematológicas, especialmente las leucemias mieloides agudas, las complicaciones obstétricas graves (embolia de líquido amniótico, desprendimiento de placenta, retención de feto muerto, rotura uterina, eclampsia, aborto y mola hidatidiforme), los traumatismos extensos, con mayor frecuencia los craneoencefálicos, por liberación de fosfolípidos, las quemaduras extensas, congelaciones, pancreatitis graves, la cirugía (sobre todo cardíaca y de trasplante) y anestesia, enfermedades hepáticas graves, los cuadros que cursan con hemólisis microangiopática (PTT, SHU y síndrome HELLP), picaduras de serpientes venenosas, aneurismas aórticos y los hemangiomas y tumores vasculares gigantes (síndrome de Kasabach-Merrit). Se han descrito menos de 20 casos de CID asociada a ESA.

Desde el punto de vista clínico se caracteriza por la presencia de fiebre, hemorragias diseminadas cutáneas y viscerales graves, fenómenos trom-

bóticos, cianosis, gangrena, shock y fallo visceral multiorgánico. En los casos secundarios a ESA, en muchas ocasiones, se asocian en el mismo paciente otras manifestaciones graves propias de la enfermedad, tales como SAM, fallo multiorgánico, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, distrés respiratorio, pericarditis, empiema pleural bilateral, poliserositis, miocarditis intersticial aguda<sup>(29)</sup>, bloqueos auriculoventriculares completos, neumonitis, megacolon tóxico<sup>(30)</sup> o fallo hepático fulminante, pudiendo conducir a la muerte.

El diagnóstico de laboratorio se basa en la presencia de plaquetopenia, prolongación de los tiempos de protrombina (TP), tromboplastina parcial activada (APTT) y tiempo de trombina (TT), descenso en suero del fibrinógeno (ocurre sólo en casos severos) y de otros factores de la coagulación (V, VIII y protrombina), descenso del nivel plasmático de inhibidores de la coagulación (ATIII y la proteína C), así como un aumento de los productos de degradación del fibrinógeno (Dímero D >500 microgramos/L, elevación de PDF y del fibrinopéptido A). El complejo plasmina-antiplasmina también se encuentra elevado, evidenciando la activación del sistema fibrinolítico.

El tratamiento, dada su gravedad, requiere el ingreso en una UCI para el mantenimiento vital hemodinámico, ventilatorio, hidroelectrolítico y de reposición de factores de coagulación y plaquetas según cada caso (transfusión de plaquetas, administración de crioprecipitados y concentrado de fibrinógeno, transfusión de plasma fresco congelado, concentrados de antitrombina III e infusión de proteína C activada), heparina (de uso controvertido) y agentes antifibrinolíticos (ácido tranexámico y epsilonaminocaproico). Es prioritario el tratamiento agresivo de la enfermedad de base. En los casos descritos de ESA se han usado con éxito pulsos intravenosos de corticoides, inmunoglobulinas, anakinra<sup>(30)</sup>, ciclosporina A<sup>(31)</sup> y tocilizumab<sup>(32)</sup>. Dada la rareza de esta complicación en el seno de la ESA, no existen ensayos clínicos controlados sobre la eficacia terapéutica de ninguno de estos fármacos, pero por su gravedad es necesario el tratamiento corticoideo e inmunomodulador agresivo.

### **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 cuando se diag-

nostica la amiloidosis 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<sup>(33)</sup>. El material amiloide también se puede observar en muestras tomadas de biopsia rectal o grasa abdominal. 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, de forma individualizada en cada caso.

### **LABORATORIO**

En la fase activa de la enfermedad es frecuente la anemia de proceso inflamatorio crónico, la leucocitosis 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. Las citopenias son frecuentes en el SAM.

Se observan alteraciones de las pruebas de función hepática en el 76% de los casos. Éstas pueden ser moderadas (elevación de transaminasas entre 2 y 5 veces el valor normal) en el 65% de los pacientes. Citolisis grave (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>(34)</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>(35)</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>(36)</sup>, Cush<sup>(37)</sup>, Fautrel<sup>(38)</sup>, Calabro y Londino, Medsger, Kahn, Reginato<sup>(20)</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 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.

Yamaguchi et al<sup>(36)</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 (4): fiebre >39°C, intermitente, de más de una semana de duración; artralgias de más de dos semanas de duración; erupción cutánea típica (máculo-papular, no pruriginosa); leucocitosis >10.000 (>80% granulocitos. b) Criterios menores (4): Odinofagia; linfadenopatía y/o esplenomegalia; disfunción hepática analítica; ausencia de factor reumatoide y anticuerpos antinucleares. Reuniendo 5 o más criterios, que incluyan al menos

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.

2 criterios mayores, se alcanza una sensibilidad diagnóstica de 96,2% y una especificidad de 92,1%. Además, es necesario excluir procesos infecciosos (especialmente sepsis e infección por virus de Epstein-Barr), neoplásicos y otras enfermedades reumáticas que puedan remedar a la ESA.

Cush et al<sup>(37)</sup> proponen un procedimiento diagnóstico en el que valoran con dos puntos cada uno de los 5 criterios mayores siguientes (fiebre >39°C; erupción cutánea característica; leucocitosis >12.000 + VSG >40 mm/h; negatividad del factor reumatoide y ANA; anquilosis de los huesos del carpo) y con un punto, cada uno de los 6 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>(38)</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

La ESA se comporta como una “gran simuladora” y, por tanto, hay que realizar un diagnóstico diferencial amplio que incluya las enfermedades autoinmunes sistémicas (artritis reumatoide, fiebre reumática, artritis reactivas, otras artropatías inflamatorias, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, otras conectivopatías, vasculitis sistémicas, enfermedades granulomatosas), infecciones (víricas -mononucleosis infecciosa-, faringoamigdalitis, sepsis, endocarditis bacteriana, meningitis, artritis séptica, tuberculosis, etc...), 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, hepatoesplenomegalia, 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 (buscar esquistocitos y trombocitopenia. Mantener un alto índice de sospecha para MAT, dada su gravedad y alta mortalidad si no se realiza un tratamiento adecuado que incluya plasmaféresis).
- Ferritina y ferritina glicosilada.
- Hemocultivos (3 a 6), urocultivo, coprocultivo y cultivo faríngeo.
- Título de ASLO.
- Mantoux y booster.
- Parásitos en heces.

- Factor reumatoide, ANA, anti-DNA, anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro, anti-La, ANCA, crioglobulinas, C3 y C4.
- Serología de virus de hepatitis A, B y C.
- Serología de sífilis y HIV.
- Serología de citomegalovirus, rubéola, Epstein-Barr, sarampión, parvovirus B19, 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 sólo 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). El SAM 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 M-CSF y de la Heme-oxigenasa-1 (HO-1). La presencia de niveles bajos de haptoglobina, ferritina  $>10.000$  microg/L y unas cifras normales o bajas de neutrófilos deben alertar al médico sobre la posibilidad del inicio del cuadro.
- Si se sospecha MAT los datos claves para realizar el diagnóstico son el cuadro clínico característico, la trombocitopenia y la anemia hemolítica microangiopática con presencia de esquistocitos en sangre periférica. En el procedimiento diagnóstico es necesario descartar otras causas frecuentes de MAT como son las infecciones (especialmente por acción de la Shigatoxina de la E.Coli o la Shigella dysenteriae o por acción de la neuraminidasa neumocócica, el VIH y otros virus), fármacos (inhibidores de la calcineurina, quinina y quimioterapia), neoplasias, rechazo de órganos trasplantados,

otras enfermedades autoinmunes sistémicas, hipertensión maligna y embarazo, aunque existen casos hereditarios e idiopáticos sin poder demostrarse una enfermedad de base.

- Si se sospecha CID el diagnóstico de laboratorio se basa en la presencia de plaquetopenia, prolongación de los tiempos de protrombina (TP), trombo-plastina parcial activada (APTT) y tiempo de trombina (TT), descenso en suero del fibrinógeno (ocurre sólo en casos severos) y de otros factores de la coagulación (V, VIII y protrombina), descenso del nivel plasmático de inhibidores de la coagulación (ATIII y la proteína C), así como un aumento de los productos de degradación del fibrinógeno (Dímero D >500 microgramos/L, elevación de PDF y del fibrinopéptido A). El complejo plasmina-anti-plasmina también se encuentra elevado, evidenciando la activación del sistema fibrinolítico.
- Biopsia renal si se sospecha glomerulonefritis o amiloidosis.
- Toracocentesis en casos de derrame pleural.
- Pericardiocentesis cuando esté indicada.
- Electromiograma y biopsia muscular, si se sospecha miopatía o vasculitis.
- Estudios específicos de cualquier órgano afecto, cuando se considere indicado (pulmón, corazón, hígado, aparato digestivo, sistema nervioso, riñón, estudio oftalmológico, sistema reticuloendotelial, estudio hematológico, estudios para excluir neoplasias, etc...).

### 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%.

El 8% de los sujetos pueden ocurrir complicaciones graves<sup>(39)</sup> como el síndrome de distrés respiratorio, hipertensión pulmonar, insuficiencia hepática grave, meningitis aséptica, glomerulonefritis, miocarditis, taponamiento pericárdico, coagulación intravascular diseminada, microangiopatía trombótica difusa (síndrome hemolítico-urémico y/o púrpura trombocitopénica trombótica), síndrome de activación macrofágica, amiloidosis, 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-10, IL-18, TNF- $\alpha$ , INF-gamma), factor estimulador de colonias macrofágicas (M-CSF), procalcitonina, Heme-oxigenasa-1 (HO-1) y calprotectina sérica. Todos ellos están elevados durante las fases activas 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 grave; 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 75%-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. Los pacientes que no responden inicialmente al tratamiento corticoideo tienen alto riesgo de sufrir artritis crónica<sup>(39)</sup>. 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. El uso de un FAME en monoterapia, generalmente metotrexato o ciclosporina A, logra controlar aproximadamente el 60% de casos resistentes a los corticoides. Aproximadamente un 15%-20% necesitarán fármacos biológicos o inmunosupresores por resistencia a los corticoides y FAME.

### **Metotrexato**

Es el fármaco más utilizado como ahorrador de corticoides y para tratar casos resistentes a dichos fármacos<sup>(40,41,42)</sup>. Se emplea en dosis y pautas similares a las usadas en el tratamiento de la artritis reumatoide. Resulta eficaz en el 60%-80% 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

#### **Ciclosporina A<sup>(43)</sup>**

Desde 1993 en que fue publicado el primer caso de ESA tratado con ciclosporina A, se han descrito en la literatura médica otros muchos casos aislados o series cortas, aunque ningún ensayo clínico controlado con diseño adecuado y número de pacientes representativo. Se ha utilizado en dosis variables entre 3 y 5 mg/kg/día, en pacientes con manifestaciones clínicas graves que incluyen alteraciones articulares crónicas, fallo hepático, SDRA, síndrome hemofagocítico, anemia hemolítica autoinmune, CID, trombocitopenia amegacariocítica y fallo multiorgánico. En los casos más graves, es habitual el tratamiento coadyuvante con bolos endovenosos de corticoides durante 3 a 5 días consecutivos, así como el uso de inmunoglobulinas endovenosas. Las respuestas clínicas suelen ser rápidas, constituyendo un fármaco a considerar con prontitud cuando falla el metotrexato o bien en los casos graves, desde el inicio.

#### **Bolos endovenosos de corticoides<sup>(44)</sup>**

Los bolos endovenosos de corticoides han sido empleados con éxito en casos aislados de ESA con manifestaciones graves, tales como hepatopatía, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, SDRA, taponamiento cardíaco, SAM, CID, alteraciones del sistema nervioso central o fallo multiorgánico.

#### **Inmunoglobulinas endovenosas<sup>(45)</sup>**

Las inmunoglobulinas endovenosas, en pauta de periodicidad 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, CID, fallo multiorgánico y durante el embarazo. En algunos casos graves se han empleado conjuntamente con bolos endovenosos de corticoides y ciclosporina A. Generalmente, pasados varios meses se deben suspender y sustituir 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>(46-52)</sup>. La serie mayor

incluye a 15 enfermos que no respondieron al tratamiento habitual de corticoides, metotrexato y otros FAME. Incluso se ha usado en casos de complicaciones sistémicas graves, por ejemplo CID, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, SDRA o hepatitis aguda, así como 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, IL-6 e IL-18) y permite la reducción efectiva de corticoides en la mayoría de los casos.

Hay que tener en cuenta el inconveniente de su administración diaria por vía subcutánea y sus posibles efectos secundarios, sobre todo las infecciones, a veces graves y la erupción cutánea que aparece con cierta frecuencia. Aunque sea anecdótico, se ha descrito un caso de muerte de origen cardíaco en una mujer joven con ESA, durante el tratamiento con anakinra, así como un caso en el que se desarrolló el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica tras la introducción del fármaco. 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 oficialmente como tratamiento fuera de indicación 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>(53-60)</sup>. Así, algunos enfermos han recibido dicho tratamiento durante más de dos años. Existe un estudio observacional que incluyó 15 pacientes<sup>(55)</sup>, un estudio prospectivo no comparativo (4 pacientes)<sup>(56)</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, SAM) 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

es 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, con infliximab, 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 resistentes al tratamiento habitual, pero se ha de considerar su empleo de forma individualizada, obteniendo el consentimiento informado del paciente y utilizándolo como tratamiento fuera de indicación, bajo medidas estrictas de control y monitorización.

### **Etanercept**

En un primer estudio abierto de 6 meses de duración<sup>(61)</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 FAME. 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 sólo 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>(55)</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 metotrexato 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>(62)</sup> o cardíaca<sup>(63)</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.

### **Tocilizumab<sup>(64-76)</sup>**

Tocilizumab (un anticuerpo monoclonal humanizado anti-receptor de IL-6) ha sido utilizado con éxito en casos aislados de ESA refractarios a otros fármacos de uso más habitual como son los corticoides, ciclosporina A y anti-TNF. Se han observado mejorías rápidas y mantenidas en pacientes con manifestaciones graves tales como meningitis aséptica, SAM,

PTT y CID, por tanto, constituye una buena opción para los casos graves y resistentes a los tratamientos habituales. Las dosis recomendadas en la ESA son de 8 mg/Kg cada 15 días durante 2 ó 3 meses, hasta conseguir el control de la enfermedad y, posteriormente, mantener la pauta habitual de una dosis mensual. Por el momento, dado el escaso número de pacientes tratados y el no tener indicación específica en esta enfermedad, nos obliga a utilizarlo como "fármaco fuera de indicación". A pesar de ello, podría ser una de las líneas terapéuticas de primera elección, junto con anakinra, en los casos graves y resistentes a FAME.

### **Plasmaféresis<sup>(77-84)</sup>**

Se han descrito en la literatura médica aproximadamente 20 casos de ESA con manifestaciones clínicas graves tratados de forma exitosa con plasmaféresis, sobre todo casos con afección hepática grave (hepatitis autoinmune) y de MAT. En esta última enfermedad la plasmaféresis supone un tratamiento obligado, ya que la mayoría de los pacientes en los que no se realiza, fallecen. La plasmaféresis se debe complementar con el tratamiento farmacológico inmunomodulador que se considere más adecuado para el paciente, según sus manifestaciones clínicas.

### **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, leflunomida<sup>(85,86)</sup> o azatioprina<sup>(87)</sup> para las manifestaciones articulares crónicas.

Asimismo, se han descrito casos aislados, generalmente con manifestaciones extraarticulares graves, tratados con ciclofosfamida oral o intravenosa, micofenolato<sup>(88)</sup>, adalimumab<sup>(89)</sup>, rituximab<sup>(90,91,92)</sup>, tacrolimus<sup>(93)</sup>, abatacept<sup>(94)</sup>, dexametasona<sup>(95)</sup>, talidomida<sup>(96,97,98)</sup>, aféresis de adsorción de granulocitos y monocitos<sup>(99)</sup>, trasplante autólogo de stem cell<sup>(100)</sup> y trasplante hepático en casos de insuficiencia hepática fulminante<sup>(101-105)</sup>, 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. Por tanto, cualquier decisión sobre su utilización se debe hacer de forma individualizada.

## RECOMENDACIONES

A falta de grandes estudios prospectivos, multicéntricos, aleatorizados y controlados, el tratamiento de la ESA continúa siendo empírico.

**1)** 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 ciclosporina A, anakinra, infliximab y tocilizumab (de este último se han descrito muy pocos casos en la actualidad).

**3)** Los casos fulminantes con complicaciones sistémicas graves se suelen tratar inicialmente con bolos endovenosos de corticoides e inmunoglobulinas. Anakinra y tocilizumab probablemente sean una buena opción en estos casos aunque no existen suficientes datos, sobre todo de este último. Ciclosporina A, infliximab y ciclofosfamida en bolos endovenosos también se han empleado de forma exitosa 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, infliximab o tocilizumab) y los fármacos inductores de remisión más clásicos (ciclosporina A, leflunomida, antipalúdicos, sales de oro, azatioprina o ciclofosfamida).

**5)** La plasmaféresis asociada a tratamiento inmunomodulador se emplea en casos graves, sobre todo en los que se manifiestan como MAT, donde su uso es fundamental, mejorando notablemente la supervivencia.

**6)** Otras modalidades terapéuticas (micofenolato, tacrolimus, rituximab, abatacept, dexametasona, trasplante autólogo de stem cells y trasplante hepático), por el momento, se consideran experimentales y deben quedar reservadas para casos muy concretos, graves y resistentes a los tratamientos anteriores.

## 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: revisión de 26 casos. *Med Clin (Barc).* 2007; 129:258-61.
3. Riera E, Olivé A, Narvaez J, Holgado S, Santo P, Mateo L, Biqnchi M.M, Nolla J.M. Adult onset Still´s disease: review of 41 cases. *Clin Exp Rheumatol.* 2011; 29: 331-336.
4. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65: 564-72.
5. Efthimiou P, Georgy S. Pathogenesis and management of adult-onset Still's disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2006; 36: 144-52.
6. 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 with active untreated adult onset Still's disease. *Clin Rheumatol.* 2007; 26: 393-400.
7. Chen DY, Hsieh TY, Hsieh CW, Lin FJ, Lan JL. Increased apoptosis of peripheral blood lymphocytes and its association with interleukin-18 in patients with active untreated adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum.* 2007; 57(8):1530-1538.
8. Zou YQ, Lu LJ, Li SJ, Zeng T, Wang XD, Bao CD, Chen SL, Yang CD. The levels of macrophage migration inhibitory factor as an indicator of disease activity and severity in adult-onset Still's disease. *Clin Biochem.* 2008 Jan 26.
9. 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).
10. Singh S, Samant R, Joshi VR. Adult onset Still's disease: a study of 14 cases. *Clin Rheumatol.* 2007 Aug 15 (online).
11. 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.
12. Pay S, Türkçapar N, Kalyoncu M, Simşek I, Beyan E, Ertenli I, Oztürk MA, Düzgün N, Erdem H, Ozbalkan Z, Kiraz S, Kinikli G, Besbas N, Dinç A, Ateş A, Olmez U, Calgüneri M, Aydintuğ OT, Bakkaloğlu A, Turan M, Turgay M, Karaaslan Y, Topaloğlu 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.

17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Fautrel B. Adult-onset Still Disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22: 773-92.
23. Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, Oku K, Kataoka H, Horita T, Atsumi T, Koike T. Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases: analysis of 30 cases. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 1686-91.
24. 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.
25. Salamon L, Salamon T, Morovic-Vergles J. Thrombotic microangiopathy in adult-onset Still's disease: case report and review of the literature. *Wien Klin Wochenschr.* 2009; 121: 583-8.
26. Gopal M, Cohn CD, McEntire MR, Alperin JB. Thrombotic thrombocytopenic purpura and adult onset Still's disease. *Am J Med Sci.* 2009; 337: 373-6.
27. Sayarlioglu M, Sayarlioglu H, Ozkaya M, Balakan O, Ucar MA. Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome and adult onset Still's disease: case report and review of the literature. *Mod Rheumatol.* 2008; 18: 403-406.
28. Ames PR, Walker E, Aw D, Marshall D, de Villiers F, Staber M. Multi-organ failure in adult onset Still's disease: a septic disguise. *Clin Rheumatol.* 2009; 28 Suppl 1:S3-6.
29. Colina M, Govoni M, Trotta F. Fatal myocarditis in adult-onset Still disease with diffuse intravascular coagulation. *Rheumatol Int.* 2009; 29: 1355-7.
30. 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; 37: 189-97.
31. Park JH, Bae JH, Choi YS, Lee HS, Jun JB, Jung S, Yoo DH, Bae SC, Kim TH. Adult-onset Still's disease with disseminated intravascular coagulation and multiple organ dysfunctions dramatically treated with cyclosporine A. *J Korean Med Sci.* 2004;19:137-41.
32. Matsumoto K, Nagashima T, Takatori S, Kawahara Y, Yagi M, Iwamoto M, Okazaki H, Minota S. Glucocorticoid and cyclosporine refractory adult onset Still's disease successfully treated with tocilizumab. *Clin Rheumatol.* 2009; 28: 485-7.
33. Rivera F, Gil CM, Gil MT, Battle-Gualda E, Trigueros M, Olivares J. Vascular renal AA amyloidosis in adult Still's disease. *Nephrol Dial Transplant.* 1997; 12: 1714-6.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Franchini S, Dagna L, Salvo F, Aiello P, Baldissera E, Sabbadini. Adult-onset Still's disease: clinical presentation in a large cohort of Italian patients. *Clin Exp Rheumatol* 2010 28: 41-48.
40. 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.
41. 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.
42. 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.



43. Mitamura M, Tada Y, Koarada S, Inoue H, Suematsu R, Ohta A, Nagasawa K. Cyclosporin A treatment for Japanese patients with severe adult-onset Still's disease. *Mod Rheumatol.* 2009; 19: 57-63.
44. 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.
45. 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.
46. 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* 2008; 67: 302-8.
47. Kallioliadis 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.
48. Guignard S, Dien G, Dougados M. Severe systemic inflammatory response syndrome in a patient with adult onset Still's disease treated with the anti-IL1 drug anakinra: a case report. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 758-9.
49. 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.
50. Rudinskaya A, Trock DH. Successful treatment of a patient with refractory adult-onset still disease with anakinra. *J Clin Rheumatol.* 2003; 9: 330-2.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. Huffstutter JE, Sienknecht CW. Treatment of resistant adult still disease with infliximab: a report of 2 cases. *J Clin Rheumatol.* 2004; 10: 218-21.
55. 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.
56. 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.
57. 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: iii 55-7.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. Husni ME, Maier AL, Mease PJ, Overman SS, Fraser P, Gravallese EM, Weinblatt ME. Etanercept in the treatment of adult patients with Still's disease. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 1171-6.
62. 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.
63. Asherson RA, Pascoe L. Adult onset Still's disease: response to Enbrel. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61:859-60.
64. Nakahara H, Mima T, Yoshio-Hoshino N, Matsushita M, Hashimoto J, Nishimoto N. A case report of a patient with refractory adult-onset Still's disease who was successfully treated with tocilizumab over 6 years. *Mod Rheumatol* 2009; 19: 69-72.
65. De Bandt M, Saint-Marcoux B. Tocilizumab for multirefractory adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 153-4.
66. Matsumoto K, Nagashima T, Takatori S, Kawahara Y, Yagi M, Iwamoto M, Okazaki H, Minota S. Glucocorticoid and cyclosporine refractory adult onset Still's disease successfully treated with tocilizumab. *Clin Rheumatol.* 2009; 28: 485-7.
67. Sabnis GR, Gokhale YA, Kulkarni UP. Tocilizumab in Refractory Adult-Onset Still's Disease with Aseptic Meningitis-Efficacy of Interleukin-6 Blockade and Review of the Literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2010. Jul 9.

68. Yoshimura M, Makiyama J, Koga T, Miyashita T, Izumi Y, Torigoshi T, Motokawa S, Eguchi K, Migita K. Successful treatment with tocilizumab in a patient with refractory adult-onset Still's disease (AOSD). *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28: 141-142.
69. Sumida K, Ubara Y, Hoshino J, Suwabe T, Hiramatsu R, Hasegawa E, Hayami N, Yamanouchi M, Sawa N, Takemoto F, Takaichi K. Etanercept-refractory adult-onset Still's disease with thrombotic thrombocytopenic purpura successfully treated with tocilizumab. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 1191-1194.
70. Cunha ML, Wagner J, Osawa A, Scheinberg M. The effect of tocilizumab on the uptake of 18FDG-PET imaging in patients with adult-onset Still's disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49: 1014-6.
71. Sabnis GR, Gokhale YA, Kulkarni UP. Tocilizumab in refractory adult-onset Still's disease with aseptic meningitis—efficacy of interleukin-6 blockade and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 40: 365-368.
72. Rech J, Ronneberger M, Englbrecht M, Finzel S, Katzenbeisser J, Manger K, Manger B, Schett G. Successful treatment of adult-onset Still's disease refractory to TNF y IL-1 blockade by IL-6 receptor blockde. *Ann Rheum Dis* 2011 70; 390-392.
73. Perdan-Pirkmajer K, Pranprotnik S, Tomsic M. A case of refractory adult-onset Still's disease successfully controlled with tocolizumab and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 1465-1467.
74. Kobayashi M, Takahashi Y, Yamashita H, Kaneko H, Mimori A. Benefit and possible risk of tocilizumab therapy for adult-onset Still's disease accompanied by macrophage-activation syndrome. *Mod Rhematol* 2011, 21: 92-96.
75. Puéchal X, DeBrandt M, Berthelot JM, Breban M, Bubost JJ, Fain O, Kahn JE, Lequen L, Longy-Borsier M, Perdriger A, Schaefferbeke T, Tourissiot E, Sibilia J; Club Rhumatismes et inflammation. Tocilizumab in refractory adult Still's disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 155-159.
76. Kishida D, Okuda Y, Onishi M, Takebayashi M, Matoba K, Jouyama K, Yamada A, Sawada N, Mokuda S, Takasugi k. Successful tocilizumab treatment in a patient with adult-onset Still's disease complicated by cronic active hepatitis B and amyloid A amyloidosis. *Mod Rheumatol* 2011; 21: 215-218.
77. Nishida T, Suzuki K, Kuwada N, Nakamura Y, Motoyoshi K, Kamakura K. Hemophagocytic syndrome and adult Still's disease associated with meningoencephalitis and unconsciousness. *Inter Med* 2001; 40: 1037-40.
78. Kuo HL, Huang DF, Lee AF. Thrombotic microangiopathy in a patient with adult onset Still's disease. *J Clin Rheumatol*. 2002; 8: 276-80.
79. Perez MG, Rodwig FR Jr. Chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura in adult onset Still's disease. *South Med J*. 2003; 96: 46-9.
80. Kato T, Kobayashi T, Nishino H, Hidaka Y. Double-filtration plasmapheresis for resolution of corticosteroid resistant adult onset Still's disease. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 579-82.
81. Yoshizaki A, Kawakami A, Aramaki T, Ida H, Eguchi K. Preferential recovery by an intensive initial therapy from hemophagocytic syndrome complicated with adult onset Still disease presenting as agranulocytosis and hypercytokinemia. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: 383.
82. Funauchi M, Ikoma S, Kishimoto K, Shimazu H, Nozaki Y, Sugiyama M, Kinoshita K. A case of adult onset Still's disease showing marked accumulation in the liver and spleen, on positron emission tomography-CT images. *Rheumatol Int*. 2008; 28: 1061-4.
83. Ito T, Ozaki Y, Shimamoto K, Amuro H, Tanijiri T, Yokoi T, Son Y, Tajima K, Fukuhara S. Successful treatment with plasma exchange in adult-onset Still's disease with hyper-IL-18-naemia and hyperallergic state. *Mod Rheumatol*. 2008; 18: 407-10.
84. Liu LL, Feng ML, Wang LN, Li XL, Yao L. A case report of successful treatment with plasma exchange for adult-onset Still's disease with autoimmune hepatitis. *J Clin Apher*. 2010; 25: 74-76.
85. Sayarlioglu M, Ucmak H, Ozkaya M, Ucar MA, Sayarlioglu H. Leflunomide and methotrexate combination in refractory adult-onset Still's disease. *Ann Pharmacother*. 2007; 4: 1319-20.
86. Sayarlioglu M, Sahin M, Cetin GY, Avan R, Cerit M. Maternal exposure to leflunomide and methotrexate in a patient with adult-onset Still's disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Apr 30.
87. Cefle A. Leflunomide and azathioprine combination in refractory adult-onset Still's disease. *Ann Pharmacother*. 2005; 39: 764-7.
88. Bennett AN, Peterson P, Sangle S, Hangartner R, Abbs IC, Hughes GR, D'Cruz DP. Adult onset Still's disease and collapsing glomerulopathy: successful treatment with intravenous immunoglobulins and mycophenolate mofetil. *Rheumatology (Oxford)*. 2004; 43: 795-9.
89. Benucci M, Li GF, Del Rosso A, Manfredi M. Adalimumab (anti-TNF-alpha) therapy to improve the clinical course of adult-onset Still's disease: the first case report. *Clin Exp Rheumatol*. 2005; 23: 733.
90. Ahmadi-Simab K, Lamprecht P, Jankowiak C, Gross WL. Successful treatment of refractory adult onset Still's disease with rituximab. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65: 1117-8.
91. Ramos-Casals M, Brito-Zerã<sup>3</sup> P, Muñoz S, Soto MJ; BIOGEAS STUDY Group. A systematic review of the off-label use of biological therapies in systemic

- autoimmune diseases. *Medicine (Baltimore)*. 2008; 87: 345-64.
92. Bartoloni E, Alunno A, Luccioli F, Santoboni G, Gerli R. Successful treatment of refractory adult-onset Still's disease with anti-CD20 monoclonal antibody. *Clin Exp Rheumatol*. 2009; 27:888-9.
93. Murakami K, Fujii T, Yukawa N, Yoshifuji H, Kawabata D, Tanaka M, Usui T, Mimori T. Successful treatment of a patient with refractory adult Still's disease by tacrolimus. *Mod Rheumatol*. 2007; 17: 167-70.
94. Quartuccio L, Maset M, De Vita S. Efficacy of abatacept in a refractory case of adult-onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2010; 28: 265-7.
95. Koizumi R, Tsukada Y, Ideura H, Ueki K, Maezawa A, Nojima Y. Treatment of adult Still's disease with dexamethasone, an alternative to prednisolone. *Scand J Rheumatol*. 2000; 29: 396-8.
96. Stambe C, Wicks IP. TNFalpha and response of treatment-resistant adult-onset Still's disease to thalidomide. *Lancet*. 1998; 352 (9127): 544-5.
97. Meaux-Ruault N, Magy N, Gil H, Dupond JL. Efficacy of thalidomide in refractory adult Still's disease: a new case report. *Clin Exp Rheumatol*. 2003; 21(2): 272.
98. Criado RF, Criado PR, Vasconcellos C, Szajubok JC, Michalany NS, Kadunc BV, Costa Martins JE. Urticaria as a cutaneous sign of adult-onset Still's disease. *J Cutan Med Surg*. 2006; 10 (2): 99-103.
99. Kanekura T, Terasaki K, Higashi Y, Yoshii N, Kawahara K, Maruyama I, Kanzaki T. Improvement of adult Still's disease with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *Clin Exp Dermatol*. 2004; 29 (4): 410-2.
100. Lanza F, Dominici M, Govoni M, Moretti S, Campioni D, Corte RL, Latorraca A, Tieghi A, Castagnari B, Trotta F, Castoldi G. Prolonged remission state of refractory adult onset Still's disease following CD34-selected autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2000; 25 (12): 1307-10.
101. Dino O, Provenzano G, Giannuoli G, Sciarrino E, Pouyet M, Pagliaro L. Fulminant hepatic failure in adult onset Still's disease. *J Rheumatol*. 1996; 23 (4): 784-5.
102. McFarlane M, Harth M, Wall WJ. Liver transplant in adult Still's disease. *J Rheumatol*. 1997; 24 (10): 2038-41.
103. Yamanaka J, Saito S, Kuroda N, Hirano T, Fujimoto J. Successful living related liver transplantation for adult Still's disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003; 18(9): 1109-10.
104. Taccone FS, Lucidi V, Donckier V, Bourgeois N, Decaux G, Vandergheynst F. Fulminant hepatitis requiring MARS and liver transplantation in a patient with Still's disease. *Eur J Intern Med*. 2008; 19(6): e26-8.
105. Terán A, Casafont F, Fábrega E, Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, Pons-Romero F. Enfermedad de Still del adulto con fallo hepático requiriendo trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol*. 2009; 32(10): 681-6.