

11227
20/86



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado

Hospital General, Centro Médico Nacional
Instituto Mexicano del Seguro Social

ENFERMEDAD DE STILL DE INICIO EN LA
EDAD ADULTA COMO CAUSA DE FIEBRE
DE ORIGEN DESCONOCIDO

Tesis de Post-grado

P r e s e n t a

DR. EDUARDO JERESEL RIVERA MONTUY

para obtener el Título de
MEDICINA INTERNA



Febrero de 1985

FALL. DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

I)INTRODUCCION	
Definición	1
Sucinta Reseña Histórica.....	1
Clasificación y Criterios Diagnósticos De la Artritis Reumatoide Juvenil	2
II)LOS CASOS REPORTADOS EN LA LITERATURA MEDICA	4
III)JUSTIFICACION.....	10
IV)MATERIAL Y METODOS	11
V)RESULTADOS	11
VI)DISCUSION	15
VII)CONCLUSIONES	19
Bibliografía	20

I.-INTRODUCCION

DEFINICION

La definición de Artritis Reumatoide Juvenil es difícil, de tal forma que se usa el término para designar un proceso poliartítico crónico, que puede tener una de tres formas de inicio: aguda sistémica (febril), poliarticular y pauciarticular (oligoarticular) (2,11,18). La Enfermedad de Still corresponde precisamente a la primera forma de inicio, es decir a la aguda sistémica. Tratar de definir este tipo de artritis reumatoide juvenil es aun más complicado, de tal suerte que la inmensa mayoría de los autores lo hace solo aludiendo a las principales características clínicas del padecimiento, otros simplemente lo describen como una enfermedad "sui generis" que debería ser incluida dentro del diagnóstico diferencial de las artritis seronegativas. De esta manera la mayoría coincide en decir que la Enfermedad de Still es un tipo de Artritis Reumatoide Juvenil caracterizada por ser de inicio agudo, sistémica, con fiebre alta, erupción evanescente, hepato-esplenomegalia, linfadenopatía, serositis (pleuropericarditis) y síntomas articulares (3,7,8,10,12, 22,24).

SUCINTA RESEÑA HISTORICA

Cuando George Frederick Still publicó su monografía "On a form of chronic joint disease in children" en 1897, describió una enfermedad en niños con peculiaridades clínicas. Doce de los 22 niños reportados tenían lo que hoy se conoce como Enfermedad de Still o Artritis Reumatoide de Inicio Sistémico. En el reporte original Still describió las características clínicas más importantes: linfadenopatía, esplenomegalia, artritis, serositis (pericarditis y pleuritis), fiebre y artritis, excepto una: la erupción cutánea. Un año antes, 1896, Bannatyne y Wohlman reportaron en su artículo "Rheumatoid Arthritis, Its Clinical History, Etiology and Pathology" adultos con linfadenopatía y fie-

bre en picos. Ellos aseveraron que estos síntomas (fiebre, adenopatía) padían preceder a manifestaciones articulares. Posteriormente transcurrió un lapso de 70 años sin que se reportara en la literatura médica una enfermedad similar a la descrita por Still, aunque hay reportes aislados en otras fuentes de información, no médicas, de sujetos en los que se infiere Enfermedad de Still. Ulteriormente, para 1965, aparecieron en la literatura francesa y alemana reportes de una enfermedad a la que se le llamó Subsepsis Alérgica o Hiperérgica, también llamada Síndrome de Wissler-Fanconi. Años más tarde se concluyó que en realidad se trataba de casos de Enfermedad de Still.

El primero en usar el término de Enfermedad de Still del Adulto fue Eric Bywaters cuando, en 1971, describió en 14 pacientes una enfermedad distintiva que reunía todas las características de la Enfermedad de Still de los Niños, pero de inicio en la Edad Adulta. Un punto importante en el reporte de Bywaters es el hecho de que se asevera que la Enfermedad de Still del Niño es una entidad nosológica "sui generis" y no una variante de la poliartritis del adulto. Posteriormente y desde entonces han ido apareciendo en número creciente reportes de casos de Enfermedad de Still del Adulto (4,7,8,10).

CLASIFICACION Y CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE LA ARTRITIS REUMATOIDE JUVENIL

La artritis en los niños ha sido designada con diferentes nombres, como por ejemplo Artritis Reumatoide Juvenil, Enfermedad de Still y Artritis Crónica Juvenil; en el pasado se le consideró como una variante de la Artritis Reumatoide del Adulto (4). Sin embargo, hoy, lo que alguna vez fue llamado Artritis Reumatoide Juvenil no es considerada como una enfermedad, si no más bien como un grupo de enfermedades heterogéneas.

Para minimizar la confusión diagnóstica, y promover la estandarización, el Comité de Criterios Diagnósticos y Terapéuticos

de la Asociación Americana de Reumatismo (ARA) ha establecido los criterios para el diagnóstico y clasificación de la Artritis Reumatoide Juvenil (2,4,10,18,19).

Criterios Diagnósticos para la Clasificación de Artritis Reumatoide Juvenil

-
- 1.-Edad de inicio antes de los 16 años
 - 2.-Artritis de una o más articulaciones
 - 3.-Duración de la enfermedad de 6 semanas a 3 meses
 - 4.-Tipo de inicio durante los primeros 4 a 6 meses:
 - .Poliarticular: 5 articulaciones o más
 - .Pauciarticular: 4 articulaciones o menos
 - .Sistémico: Fiebre intermitente
Erupción cutánea
Artritis
Enfermedad Visceral (hepatoesplenomegalia,
linfadenopatía, etcétera..)
 - 5.-Exclusión de otras enfermedades reumáticas
-

Los criterios enfatizan la cronicidad de la enfermedad y la importancia del diagnóstico basado en la exclusión de otras enfermedades reumáticas. La clasificación está basada en el tipo de inicio durante los primeros 4 a 6 meses de enfermedad. Los tres grupos mayores son llamados: sistémicos, poliarticular y pauciarticular, sustentado en la presencia o ausencia de fiebre y el número de articulaciones afectadas (2,4,10,18,19).

Las características del grupo de inicio sistémico o Enfermedad de Still, son las más relevantes de la Enfermedad de Still de Inicio en la Edad Adulta, e incluyen: fiebre alta, erupción cutánea, mialgias y artralgias, artritis, dolor abdominal, adenopatía, hepatoesplenomegalia, serositis y leucocitosis (4).

II.-LOS CASOS REPORTADOS EN LA LITERATURA MEDICA

La Enfermedad de Still es de presentación rara en la edad adulta, de tal manera que los casos reportados en la literatura médica son mas bien aislados, por ejemplo, en la serie de Bywaters suman 14 pacientes vistos en un lapso de 20 años, fueron 15 sujetos en la serie de Aptekar en un periodo de 16 años, siendo éstas, junto con la de Larson, las más numerosas. El resto de los reportes corresponden a casos aislados, pero es de hacerse notar

Tabla I

Sexo	
% varones	41.0%
Rango	0-100%
Edad	
de inicio (rango)	6-46 años
% de inicio 18-35 años	86.0%
Fiebre	
Más de 40°C (n=32)	87.5%
Más de 39°C (n=18)	94.4%
Fiebre inespecifica (n=9)	77.8%
Erupción	
E. Still (n=49)	93.9%
ARJ (n=9)	60.0%
Artritis	88.1%
Rango	50-100%
Dolor Faringeo	49.2%
Rango	0-100%
Adenopatía	37.3%
Rango	0-67%
Esplenomegalia	50.8%
Rango	14.3-100%
Fleuritis/Pericarditis	
Rango	0-53.3%
Dolor Abdominal	28.6%
Rango	0-50%
Anormalidades Hepáticas	33.3%
Rango	0-66.7%

que el número de pacientes diagnosticados se ha incrementado - progresivamente en los últimos años. Hasta el año de 1984, en una revisión de la literatura médica hecha por Larson (4), se habían reportado 59 casos de Enfermedad de Still de Inicio en la Edad Adulta. Las peculiaridades clínicas de estos pacientes se muestran en la Tabla I.

Este dato de los 59 pacientes, considerado por Larson como - el número total hasta entonces diagnosticado, debe tomarse con reserva puesto que existen casos plenamente sustentados no reportados en la literatura médica mundial, como es el caso de la serie de 16 pacientes del Dr. Jimenez (10) en el Hospital General del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social, en México.

Las características clínicas casi invariables que dan la pauta para el diagnóstico son: fiebre, erupción y artritis o artralgias (4). La fiebre habitualmente es cotidiana, o doble cotidiana, alta y en picos. Puede preceder en días, semanas, meses o incluso años a las manifestaciones articulares (2,5,10,11,12); ello ha motivado que muchos de los pacientes con Enfermedad de Still hayan sido y sean sometidos a protocolos de estudio de fiebre de origen desconocido, e incluso a laparotomías abdominales exploradoras cuando ha habido concomitantemente dolor abdominal considerado como "quirúrgico". En estos últimos casos la alteración intra-abdominal evidente ha sido adenitis mesentérica, habiéndose considerado el dolor abdominal secundario a ésta alteración (2,4,11). En otros casos el dolor abdominal curso con dilatación de asas intestinales (radiológicamente demostrado), resuelto mediante tratamiento médico - conservador, como lo es la aplicación de sonda nasogástrica - (12).

La erupción máculo-papular es una de las características - más relevantes de la enfermedad. Habitualmente es macular o máculo-papular, evanescente, de bordes circinados, con palidez pe-

rimacular, no pruriginoso o lo es en forma moderada, de localización más común en torax en sus caras anterior y posterior, abdomen y axilas, menos frecuentemente en las extremidades en sus partes proximales, pero incluso se ha descrito en palmas y plantas (2,4,7,8,9,10,12,25). Los hallazgos histológicos de la biopsia de piel no son, ni con poco, patognomónicos, y se caracterizan por dilatación vascular y edema en la dermis, con infiltración perivascular moderada de neutrófilos en la capa superficial de la dermis (8,9,12).

La afectación de las articulaciones en forma de artritis o artralgias, es otro de los hechos relevantes. Cuando se presenta la artritis durante el episodio sistémico usualmente es moderada, efímera, habitualmente pauciarticular o monoarticular. Puede ser evidente desde el principio de la enfermedad, pero a veces es precedida por la fiebre por días, semanas, meses o años. Las articulaciones más comúnmente afectadas son rodillas, muñecas, tobillos, columna cervical, coxofemorales, metatarsofalángicas, carpo, codos, sacroiliacas. Los estudios de biopsia de membrana sinovial han demostrado diversos grados de hipertrofia vellosa, tejido de granulación, infiltrado linfocitario, hialinización y edema, hipertrofia de células sinoviales superficiales, con infiltrado de eosinófilos y zonas de fibrosis. Los cambios radiológicos no son evidentes en las etapas incipientes, pues en los primeros episodios agudos solo se aprecia aumento de volumen de las partes blandas. Los cambios óseos y articulares se aprecian después de un lapso de meses, en algunas series después de 9 a 15 meses de haber iniciado las manifestaciones. Las características radiológicas principales son: erosiones, anquilosis, esclerosis, osteoporosis, disminución del espacio articular, quistes subcondrales, en las articulaciones ya aludidas; de hecho la anquilosis progresiva del carpo y metacarpo es sugestiva de Enfermedad de Still (2,4,7,8,9,10,11,12,25).

Otras manifestaciones menos frecuentes, pero no por ello menos importantes, son entre otras, el dolor faríngeo el cual es considerado como característico. Habitualmente lo aquejan los pacientes en los primeros días o semanas de la enfermedad. Al examen físico puede encontrarse la faringe no exudativa y ocasionalmente se ha aislado estreptococos no patógenos, y a veces se detecta títulos elevados de antiestreptolisinas, no obstante no se ha encontrado una relación etiológica clara entre el dolor faríngeo y el principio de la enfermedad (2,4,7,10, - 25).

Las adenomegalias generalizadas, cuya localización en orden de frecuencia ha sido: cadenas carotídeas, axilares, inguinales, supraclaviculares, maxilares y cervicales. El estudio histopatológico de las biopsias de éstas tampoco es específico y se ha encontrado hiperplasia linfo-reticular no específica.

La hepato-esplenomegalia llega a ser evidente en casi el 50% de los casos; en el primer caso puede acompañarse además de alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático, caracterizadas por elevación de las transaminasas, la fosfatasa alcalina e incluso de las bilirrubinas a expensas principalmente de la directa. En los casos en los que se ha evaluado la función esplénica, se ha encontrado alterada, así por ejemplo se ha evidenciado depuración alterada de eritrocitos dañados, sugiriéndose que el hipoesplenismo o bien es una consecuencia o bien es un factor predisponente (9).

La pleuritis, pericarditis y neumonitis son otras características aun menos comunes, habiéndose reportado incluso miocarditis (10).

Hay algunos reportes aislados de afección de ojos (uveítis y panofalmitis) pero esto es más bien raro (2,12).

La pérdida ponderal es un hecho poco reconocido y se ha reportado en la literatura médica mundial únicamente en el 19% de los casos, pero en la serie de Jimenez fue detectada en el

100% de los casos. Esta pérdida ponderal aunado a la hepato-esplenomegalia y a las adenomegalias obligan necesariamente al clínico a pensar en enfermedades mieló o linfoproliferativas entre otras (2,4,7,8,11,12,25).

Las anomalías de laboratorio más constantes son: en la biometría hemática, en la fórmula roja, anemia normocítica normocrómica, en la fórmula blanca leucocitosis (15 000 mmc o más) con neutrofilia en la diferencial, trombocitosis en algunos casos y eritrosedimentación acelerada. Hipergamaglobulinemia en la electroforesis de proteínas, así como globulina alfa-2 elevadas, condicionando inversión de la relación albúmina/globulina por hipalbuminemia concomitante. Como ya se mencionó previamente, las pruebas de funcionamiento hepático pueden encontrarse alteradas, con transaminasas y fosfatasa alcalina elevadas, y en ocasiones hiperbilirrubinemia a expensas de la directa. Evidentemente la determinación del factor reumatoide es persistentemente negativa, y aunque se han reportado casos con positividad, ésta ha sido transitoria y no es mayor de la encontrada en la población general. También, la determinación de anticuerpos antinucleares es negativa. Obviamente deberá descartarse causa infecciosa mediante cultivos (urocultivo, hemocultivos, coprocultivo, exudado faríngeo y cervicouterino), pruebas serológicas tales como reacciones febriles, Paul-Bunnell, antiestreptolisinas. En el examen general de orina se ha encontrado hematuria microscópica y leucocituria, que remiten una vez que ha yugulado el episodio agudo (2,4,7,10,25).

De lo anteriormente expuesto se desprende que el diagnóstico de Enfermedad de Still no es sencillo, y salta a la vista que es un diagnóstico de exclusión, ya que no hay especificidades clínicas ni de laboratorio, de tal suerte que Medsger y Christy han emitido los siguientes criterios diagnósticos para enfermedad de Still:

-Fiebre alta, en picos (igual o mayor a 39°C) de causa descono-

nocida.

-Artralgias, artritis o ambas en algun momento durante la enfermedad.

-Pruebas serológicas normales para factor reumatoide y anticuerpos antinucleo.

-Al menos dos de los siguientes:

leucocitosis, erupción cutanea maculopapular evanescente, serositis (pleuritis, pericarditis), hepatomegalia, esplenomegalia y adenopatía generalizada.

La etiología de la Enfermedad de Still no se ha dilucidado, sin embargo varios investigadores han sugerido que una infección viral puede estar relacionada con la patogénesis de la enfermedad. Ello se ha sustentado en el hecho de que se han encontrado anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación contra el virus de la Rubeola, a títulos elevados, en pacientes durante el episodio agudo de la enfermedad, incluso se ha aislado el virus en muestra de orina en un caso (6,7). La relación entre el paciente con Enfermedad de Still y la infección por virus de la Rubeola es desconocida, pero se arguye, primero, que la infección por éste micro-organismo puede producir una variedad de desórdenes musculoesqueléticos, incluyendo poliartritis de pequeñas articulaciones que se puede confundir con artritis reumatoide del adulto. Segundo, es posible que la respuesta de anticuerpos contra el virus de la Rubeola sea inespecífica, como es el caso de pacientes con desórdenes inflamatorios que pueden mostrar una respuesta no específica de incremento en los títulos de varios anticuerpos. Finalmente es posible que la ocurrencia concomitante de Enfermedad de Still y la infección por virus de la Rubeola haya sido coincidental (6,7). También se ha intentado demostrar una asociación entre infección por Virus de la Hepatitis B y Enfermedad de Still, pero como en el caso anterior aun no queda nada en claro (9). Se han tipificado los antígenos de histocompatibilidad HLA-B y HLA-DR para tratar de establecer su presen-

cia en relación con la Enfermedad de Still. De hecho esta asociación se ha establecido en los niños con el antígeno HLA-Bw35 y mientras que en unas series se ha encontrado relación entre los antígenos HLA-Dw7 y la presencia de Enfermedad de Still del Adulto, en otras series esto no se ha podido evidenciar (2,9).

III.-JUSTIFICACION

Uno de los mayores retos para el médico es el diagnóstico etiológico de la fiebre en un paciente que no tiene síntomas localizados o anormalidades físicas. El estudio de un paciente en tales circunstancias debe ser expedito y organizado, ya que una acción decisiva, tal como los exámenes diagnósticos secuenciales y la necesidad de una actitud terapéutica, debe tomarse a la brevedad posible (15).

El término Fiebre de Origen Desconocido debe ser reservado para un síndrome en el cual la fiebre es prolongada y no hay otros signos o síntomas que definan un síndrome diferente. El primer criterio (fiebre prolongada) se reconoce generalmente, pero desdiciendo el segundo criterio (ausencia de otros signos o síntomas) ha dado por resultado la implicación de fiebres asociadas a poliartritis, dolor abdominal y erupción, todas de origen desconocido que pueden ser similarmente estudiadas. Un tercer criterio es la fiebre no diagnosticada después de los exámenes rutinarios, pero esto es muy vago para ser satisfactorio (13).

Es apropiado usar el término Fiebre de Origen Desconocido, según Petersdorf y Beeson, únicamente en pacientes que reúnan los tres criterios siguientes: 1) elevaciones de la temperatura (38.3 grados centígrados o más) 2) por un periodo prolongado (2 a 3 semanas o más), 3) en quienes el diagnóstico no puede ser establecido definitivamente después de una semana de estudio intrahospitalario (5,16,17).

El diagnóstico de Enfermedad de Still de Inicio en la Edad Adulta ha sido de determinación difícil en las diferentes series reportadas, primordialmente por dos razones: la primera fue que los médicos tardaron en considerar el diagnóstico, y la segunda fue que emplearon mucho tiempo descartando otras enfermedades, especialmente infecciosas. Los datos más relevantes de la enfermedad son: picos febriles elevados, artralgias, mialgias y erupción cutánea que afecta tronco y extremidades. Una razón de que el diagnóstico no sea hecho en forma diligente puede ser porque la artritis frecuentemente queda enmascarada por las manifestaciones sistémicas, o bien que los signos o síntomas de artritis no estén presentes en todos los pacientes con este tipo de artritis reumatoide juvenil (2,5,8). De hecho se han descrito casos de Enfermedad de Still sin artritis, como un síndrome complejo de fiebre alta, síntomas articulares, erupción evanescente, linfadenopatía, esplenomegalia, pericarditis y neumonitis en variables combinaciones (5).

IV.-MATERIAL Y METODOS

Se revisaron, en forma retrospectiva, los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Still de Inicio en la Edad Adulta, que acuden a la consulta externa del servicio de Reumatología del Hospital General del Centro Médico Nacional, del Instituto Mexicano del Seguro Social, en el lapso comprendido entre junio de 1984 y enero de 1985.

V.-RESULTADOS

Fueron revisados 10 expedientes clínicos, todos ellos con diagnóstico de Enfermedad de Still del Adulto. Siete pacientes fueron del sexo masculino y 3 del sexo femenino, con rangos de edad de 26 a 55 años y media de 33.2 años. Las edades de inicio

del padecimiento tuvieron un rango de edad de 19 a 54 años, en 8 casos antes de los 35 años de edad y en dos pacientes sucedió a los 39 y 54 años respectivamente.

Las manifestaciones clínicas más relevantes y que estuvieron presentes en el 100% de los casos, fueron: fiebre, ésta con -

Tabla I

	Número	Por ciento
Inicio entre 18 y 35 años	8/10	80
Sexo Masculino	7/10	70
Fiebre	10/10	100
Artralgias y Mialgias	10/10	100
Artritis	10/10	100
Erupción Cutanea	7/10	70
Adenomegalias	7/10	70
Dolor Faringeo	6/10	60
Esplenomegalia	5/10	50
Hepatomegalia	3/10	30
Neumonitis	2/10	20
Pleuritis/Pericarditis	2/10	20
Dolor Abdominal	1/10	10
Pérdida Ponderal	9/10	90

valores de 39 a 40 °C, artralgias y mialgias, así como artritis. La erupción cutánea evanescente, característica, fue manifiesta en 7/10 pacientes. El dolor faringeo, presente en 6/10 pacientes, habitualmente acompaña a la hipertermia. Otro hecho descollante, las adenomegalias, fueron detectadas en 7/10 pacientes, y la hepatomegalia y esplenomegalia, confirmadas en algunos casos con estudio gamagráfico, en 3 y 5 casos respectivamente. Con mucho menor frecuencia se demostraron neumonitis y serositis y solo en un caso dolor abdominal, incluso éste último paciente fue sometido a laparotomía abdominal exploradora, siendo los hallazgos

transoperatorios adenitis mesentérica. La pérdida ponderal fue un hecho significativo en 9/10 pacientes (90%). (Tabla I). El lapso comprendido entre el inicio del padecimiento y la emisión del diagnóstico definitivo fue variable, oscilando entre un mes y tres años, en todos los casos fueron sometidos a protocolo de estudio de fiebre de origen desconocido.

Desde el punto de vista de laboratorio, en todos se determinó fórmula blanca en la biometria hemática, encontrándose cuenta leucocitaria mayor a 10 000 mmc (leucocitosis) en 8/10 pacientes. La cuenta máxima fue de 20 000 mmc. En dos casos la cuenta leucocitaria se encontró dentro de la normalidad, incluso en uno de ellos baja (5 600 mmc), sin embargo en todos los casos en la cuenta diferencial siempre hubo franca tendencia de desviación a la izquierda (neutrofilia), de hecho hubo casos en los que se

Tabla II

	Número	Por ciento
Eritrosedimentación Acelerada	10/10	100
Cuenta Leucocitaria menor de 100 000 mmc	2/10	20
Cuenta Leucocitaria Mayor de 10 000 mmc	8/10	80
Neutrofilia	10/10	100
Bandemia (5 a 25 por ciento)	4/10	40
Anemia	9/10	90
Pruebas Funcionales Hepáticas		
TGO elevada	3/10	30
TGP elevada	3/10	30
Hipoalbuminemia	4/9	44.4
Hipergamaglobulinemia	8/9	88.8
Globulina alfa-2 elevada	3/9	33.3

identificó hasta un 25% de bandas en la cuenta diferencial. También en la biometria hemática, y en la fórmula roja, se identificó anemia en 9/10 pacientes, en todos ellos normocítica. El valor más bajo de la hemoglobina fue de 9.5 gr/dl. En todos los casos

La eritrosedimentación se encontraba acelerada. La determinación de anticuerpos antinúcleo y factor reumatoide en todos los casos fue negativa. En las pruebas de funcionamiento hepático, solo en 3/10 pacientes se encontró elevada la transaminasa glutámico oxalacética (TGO), en estos casos las cifras más bajas fueron -- 53 U y las más altas de 174 U; también la transaminasa glutámico-purúvica (TGP) se encontró elevada en 3 casos, con valores similares a los de la TGO (72 y 170 U respectivamente). (Tabla II). En 8 casos se determinaron las bilirrubinas séricas, en todos -- ellos los valores fueron normales. En 9 casos se realizó proteinograma, hipoalbuminemia fue detectada en 4/9 pacientes, y en -- 8/9 pacientes globulinas gama por arriba de la normalidad, las -- globulinas alfa-2 también elevadas en 3/9 pacientes.

En todos los pacientes se realizaron hemocultivos, uroculti-- vos y coprocultivos, en todos no hubo desarrollo o , en el último caso de los coprocultivos, flora normal.

En los casos en que se practicó reacciones febriles (8/10 pa-- cientes), Paul-Bunnell (3/10 pacientes), antiestreptolisinas (6/10) fueron negativas o con cifras normales respectivamente.

Solo en 4 casos se realizó búsqueda de BAAR en orina y expec-- toración, en todos ellos negativos.

En todos los pacientes (10/10) se tomaron radiografías de to-- rax y/o articulaciones (caderas, manos, tobillos, muñecas, columna cervical). Los hallazgos radiológicos más relevantes fueron: en -- las de torax, engrosamiento septal difuso (dos pacientes), y en -- las de las articulaciones esclerosis de superficies articulares, desmineralización yuxta-articular, esclerosis marginal, disminu-- ción de los espacios articulares, lesiones pseudoquisticas, osteo-- porosis. En tres casos no hubo alteraciones radiológicas ni en -- torax ni en las articulaciones.

En 8 pacientes se realizaron biopsias, ya sea de piel, sino-- vial o ganglio linfático; en ésta primera situación (3 pacientes) el reporte histopatológico fue compatible con dilatación vascu--

lar, infiltrado linfocitario y edema perivascular; en la segunda situación (2 pacientes) sinovial hiperémica, proliferación vascular, hiperplasia de sinoviocitos, y por último en las biopsias de ganglio linfático (3 pacientes) hiperplasia linforreticular.

Todos recibieron inicialmente tratamiento farmacológico a base de ácido acetil-salicílico (dosis mínima diaria de 3 gr), en dos casos se recurrió a otro tipo de anti-inflamatorios no esteroideos (indometacina, fenilbutazona). Todos requirieron el uso de esteroides (prednisona) para yugular la sintomatología, con dosis que fluctuaron entre 30 y 60 mg al día. En un caso hubo necesidad del uso de antimetabolitos (azatioprina, metotrexate y ciclofosfamida).

Respecto a la evolución, 4 pacientes se encontraban en remisión, 4 más cursaban con remisiones y exacerbaciones en alternancia y 2 habían desarrollado poliartropatía crónica.

VI.-DISCUSION

Los reportes iniciales coinciden en señalar que se trata de un padecimiento que aquejan sujetos jóvenes, con edad media de 28 años (25), éste valor es análogo al de la edad de inicio de ésta serie que fue de 28.7 años. En un paciente la edad de inicio fue a los 54 años, y solo hay 5 casos reportados con edad de inicio después de los 50 años de edad (25). Aunque los reportes de la literatura mundial asientan que no hay predominio de sexo (2,4,25) en ésta serie hubo una prevalencia del sexo masculino del orden de 2.3:1.

Las manifestaciones clínicas más relevantes: fiebre, artralgias y mialgias, artritis y erupción cutánea, fueron las más constantes y su prevalencia fue similar a la encontrada en reportes previos, siendo en ésta serie del orden del 100%. Lo mismo podemos decir de las restantes características clínicas: dolor faríngeo, esplenomegalia, hepatomegalia, serositis, neumonitis, y dolor

abdominal, ya que los valores de prevalencia fueron análogos a los reportados en la literatura mundial. Es conspicuo que la -- pérdida ponderal presente en el 90% de nuestros pacientes, haya sido reportada tan solo en el 19% de los casos previos (2).

Aunque la cuenta leucocitaria estuvo por abajo de 10 000 --- mmc en dos pacientes, en los 10 hubo franca desviación a la izquierda en la cuenta diferencial, incluso en 4 de ellos con cifras de formas jóvenes por arriba de la normalidad.

Las anomalías hepáticas de laboratorio encontradas en -- el 30% de nuestros pacientes, también son similares a las encontradas en la literatura mundial, y se resuelven progresivamente una vez que yugula el episodio agudo.

Los hallazgos histopatológicos en las biopsias practicadas en 8 de los pacientes de ésta serie no fueron concluyentes de ninguna entidad en particular, en cambio son las mismas características encontradas en las biopsias de pacientes con Enfermedad de Still del Adulto reportadas por otros autores (4,7,8,9, 10,12).

Debe tenerse en mente que la terapia es de soporte y no curativa. El tratamiento debe ser vigoroso en todos los casos, con el objeto de tratar de suprimir la inflamación articular, prevenir las deformidades articulares y controlar las manifestaciones sistémicas de la enfermedad. Las drogas anti-inflamatorias no esteroideas continúan siendo los fármacos de elección. La terapéutica con ácido acetil-salicílico a altas dosis con frecuencia es efectiva en el control de las manifestaciones sistémicas. Se recomiendan regímenes de 3 a 6 gr al día, repartidos -- en 3 o 4 tomas, con el objeto de alcanzar niveles sanguíneos efectivos (25 a 30 mg/100 ml). Si la aspirina no es efectiva, otras drogas anti-inflamatorias no esteroideas pueden ser probadas, como la indometacina a dosis de 100 a 200 mg al día, en dosis repartidas. Otros fármacos de este grupo de anti-inflamatorios no esteroideos que también pueden ser útiles son el fe-

naprofen, sulindac, naproxen et cetera. Estos se pueden combinar con el ácido acetil-salicílico cuando es necesario (2,4,9,10, 12,19,25,26,28). En la presente serie todos los pacientes recibieron inicialmente ácido acetil-salicílico, a dosis mínima de 3 gr y máxima de 4.5 gr al día, en un caso incluso se alternó su uso con otras drogas anti-inflamatorias no esteroideas (indometacina, y fenilbutazona). En todos los casos la respuesta inicial fue de yugulación. Alternativamente cuando las drogas anti-inflamatorias no esteroideas han fracasado se usan los esteroides, prescribiéndose la prednisona a dosis de 60 a 120 mg al día, o bien sus equivalentes. De hecho en la inmensa mayoría de las series reportadas ha sido necesario el uso de esteroides, de tal suerte que en cerca del 50% de los pacientes de la serie de Larson, el 60% de la de Bujak y el 53.8% de la de Bywaters, fueron prescritos para la yugulación de la sintomatología. En los pacientes revisados en esta serie, en todos fue necesario el uso de esteroides (100%), representando prácticamente el doble de porcentaje respecto a series previas. En la mayor parte de los casos la dosis alta de esteroides no es necesaria por lapsos prolongados, sin embargo hay casos en que la suspensión del esteroide se asocia a recaídas, por lo que ha sido necesario dosis bajas de mantenimiento. En pacientes en quienes no ha habido alivio con el uso de esteroides se ha preconizado las sales de oro y la D-penicilamina, e incluso se ha usado agentes citotóxicos como la azatioprina, la ciclofosfamida o el metotrexate en casos extremos, como fue el caso de uno de los pacientes de esta serie (2,4,7,9,10,12,19,25,26,28).

Los reportes iniciales enfatizan la relativa benignidad de la enfermedad. El episodio agudo tiene un periodo variable de duración, pero habitualmente se resuelve dentro de un lapso comprendido entre 3 y 6 meses. Los episodios recurrentes de artritis, fiebre y erupción son comunes, pero aparentemente solo una minoría de los pacientes desarrollan una enfermedad crónica --

progresiva (10 a 20 % de los sujetos de acuerdo con la mayor parte de los trabajos). La revisión hecha por Elkon y colaboradores a los pacientes reportados originalmente por Bywaters -- despues de un seguimiento promedio de 20.7 años, mostró diferentes patrones de evolución, de tal suerte que 10/17 pacientes -- (58.8%) tuvieron un curso que se caracterizó por remisiones y exacerbaciones durante el lapso de seguimiento (patrón policíclico). Solamente un paciente de los 17 (5.8%) no tuvo exacerbaciones posteriores (patrón monocíclico), pero al respecto cabe aclarar que en otros estudios este tipo de evolución, en donde aparentemente la enfermedad se autolimita, es reportada hasta en un 20% (4,26), pero tambien cabe decir que aun falta experiencia por adquirir. Los síntomas asociados a la exacerbaciones usualmente son fiebre, erupción y artritis, y habitualmente estas manifestaciones son menos intensas respecto al inicio de la enfermedad. Finalmente, una tercera parte de los pacientes desarrollan enfermedad crónica poliarticular, de tal suerte que en la serie de Elkon 9/17 pacientes despues del seguimiento promedio de 20.2 años, se encontraban en clase funcional I o II, y solamente 2 de los 17 pacientes tenían poliartitis destructiva con clase funcional III. La evolución de los pacientes de la presente serie no coincide con la reportada en las series previas, pues el patrón policíclico se evidenció en el 40% de los pacientes, en cambio se reporta casi hasta el 60% en la literatura mundial. Tambien el patrón monocíclico es 20% mayor en esta serie. Finalmente el porcentaje de pacientes que evolucionaron hacia enfermedad crónica poliarticular, aunque un poco mayor en ésta serie, fue similar a la de reportes previos (20% y 11.7% respectivamente) (2,4,8,9,10,25,26).

VII.-CONCLUSIONES

La Enfermedad de Still de Inicio en la Edad Adulta es un padecimiento de presentación rara, que representa unicamente el 5% de las causas de Fiebre de Origen Desconocido, pero esto en población ya seleccionada de enfermedades poco comunes (12), sin embargo a medida en que se conoce y comprende mejor la enfermedad, cada vez con mayor frecuencia se le reconoce y diagnostica. Aunque definitivamente todo paciente con Enfermedad de Still -- por necesidad debe ser sometido a protocolo de estudio de Fiebre de Origen Desconocido, al tener en mente esta compleja entidad podrá reconocerse en forma temprana y evidentemente tratada oportunamente. Por lo anteriormente expuesto se infiere que el diagnóstico de Enfermedad de Still de Inicio en la Edad Adulta es de exclusión, una vez que se han agotado todas las posibilidades diagnósticas con sus respectivos exámenes paraclínicos. Toda vez que se ha sustentado razonablemente el diagnóstico, se iniciará el tratamiento que, aunque solamente es paliativo, siempre deberá ser enérgico con el objeto de prevenir hasta donde sea posible deformidades, que pueden llegar a ser incapacitantes.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Baker D., et al. FIFTEEN PATIENTS WITH STILL'S DISEASE: LIFE THREATENING LIVER IN TWO. *Arthritis Rheum*, 22(4-6):590, 1979
- 2) Esdaile J., et al. ADULT STILL'S DISEASE. *Am J Med* 68:825-830, 1980.
- 3) De Mulder, Van De Pute. ADULT-ONSET STILL'S DISEASE: DESTRUCTIVE DISTAL INTERPHALANGEAL ARTHRITIS ASSOCIATED WITH TRANSIENT CAPSULAR CALCIFICATION. *Ann Rheum Dis*, 41:544-546, 1982.
- 4) Larson E. ADULT STILL'S DISEASE. *Medicine*, 63(2):82-91, 1984
- 5) Larson E. FEVER OF UNDETERMINED ORIGIN: DIAGNOSIS AND FOLLOW-UP OF 105 CASES, 1970-1980. *Medicine*, 61(5):269-292, 1982.
- 6) Huang S. H. K. ADULT-ONSET STILL'S DISEASE: AN UNUSUAL PRESENTATION OF RUBELLA INFECTION. *Can Med Assoc J*, 122:1275-1276, June 7, 1980.
- 7) Harth M., et al. ADULT-ONSET STILL'S DISEASE. *Can Med Assoc J*, 120:1507-1510, June 23, 1979.
- 8) Bywaters E. G. L. STILL'S DISEASE IN THE ADULT. *Ann Rheum Dis*, 30:121-133, 1971.
- 9) Elkon K. B. ADULT-ONSET STILL'S DISEASE. *Arthritis Rheum*, 25(6):647-654, June, 1982.
- 10) Jimenez J., et al. ENFERMEDAD DE STILL DE INICIO EN LA EDAD ADULTA. *Prensa Méd Mex*, Nos 5-6, mayo/junio, 1979.
- 11) Aptekar R., et al. ADULT-ONSET JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS. *Arthritis Rheum*, 16(6):715-718, Nov/Dec, 1973.
- 12) Bujak J., et al. JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS PRESENTING IN THE ADULT AS FEVER OF UNKNOWN ORIGIN. *Medicine*, 52(5):431-41, 1973.
- 13) Vickery D. FEVER OF UNKNOWN ORIGIN. *JAMA*, 238(20):2183-2188, Nov 14, 1977.
- 14) Borges Rodriguez H. NOSOLOGIA BASICA INTEGRAL. 5a. ed. Mendez Oteo Edit, México, 1976, pp. 561-584.

- 15) Murray Gantz N. MANUAL OF CLINICAL PROBLEMS IN INFECTIOUS DISEASE. 1a. ed Little, Brown and Company, reimpressa en 1980, pp. 208-251.
- 16) Isselbacher, Adams, Branwald, Petersdorf, Wilson. HARRISON'S PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE. 9a. ed. International Student Edition, Tokyo, Japan, 1980, pp. 53-67.
- 17) Gleckman R. FEVER OF UNKNOWN ORIGIN. THE VALUE OF ABDOMINAL EXPLORATION. Postgrad Med, 62(1):191-192, July, 1977.
- 18) Schaller J., et al. CLASSIFICATION OF JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS. N Engl J Med, 277:1374, Dec 21, 1967.
- 19) Kelley, Harris, Ruddy, Sledge. TEXTBOOK OF RHEUMATOLOGY. Saunders Edition, West Washington Square, U.S.A., 1981.
- 20) Resnick, Niwayama. DIAGNOSIS OF BONE AND JOINT DISORDERS. Saunders Edition, West Washington Square, U.S.A., 1981.
- 21) Licht S. ARTRITIS Y FISIOTERAPIA. Editorial La Prensa Médica Mexicana, México D.F., 1973.
- 22) Lichtenstein L. DISEASE OF BONE AND JOINTS. Second Edition, Mosby Company Edition, U.S.A., 1975.
- 23) Katz W. RHEUMATIC DISEASE. Lippincot Company Edition, 1977.
- 24) McGarty D. J. ARTRITIS Y ENFERMEDADES CONEXAS. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires Argentina, 1983, pp. 625.
- 25) Del Paine D. STILL'S ARTHRITIS IN ADULTS: DISEASE OR SYNDROME? J Rheumatol, 10(5):758-762, 1983.
- 26) Larkin J. G. ADULT STILL'S DISEASE. A NEW CONSIDERATION IN PYREXIA OF UNKNOWN ORIGIN. Scott Med J, 28(3):255-258, 1983.
- 27) Green J. ADULT STILL'S DISEASE ASSOCIATED WITH PREGNANCY. Isr J Med Sci, 18(10):1037-1039, 1982.
- 28) Baum J. TREATMENT OF JUVENILE ARTHRITIS. Hosp Pract, 18(9):121-136, September, 1983.