

Adult-onset Still's disease and the neutrophil-lymphocyte index in the Mexican population. A case series report

Enfermedad de Still del adulto y el índice neutrófilo/linfocito en población mexicana. Reporte de serie de casos

Corazón de Jesús Barrientos-Flores,¹ Maura E. Noyola-García,¹ Alejandra Albarrán-Sánchez,¹ Laura Victoria Torres-Araujo,¹ Yisela Cano-Ortega,¹ Paolo Alberti-Minutti,¹ Juan Carlos Anda-Garay¹

Abstract

Background: In Mexico, adult-onset Still's disease (AOSD) is one of the causes of fever of unknown origin (FUO). The aim of this study is to describe a series of AOSD cases from a FUO cohort in order to know the clinical and biochemical characteristics of the cases, as well as to describe the neutrophil-lymphocyte index (NLI), which is a clinical marker of inflammation in autoimmune diseases.

Case report: An observational study of 24 cases with AOSD; 72 % of them were women, the median age was 43 years (IQR 37.7-59.7), and the most frequent manifestations were classic rash (84 %) and arthralgia (100 %). All of them had tested negative for rheumatoid factor, antinuclear antibodies, and hyperferritinemia; 83 % had NLI > 3.08. The most used treatment was the combination of methotrexate with corticosteroids; seven patients required biological therapy, and one of them presented a hypersensitivity reaction.

Conclusion: When there's FUO, the existence of AOSD should be suspected; also in the presence of rash, arthralgia, hyperferritinemia, and NLI > 3.08.

Key words: Adult-onset Still disease; Fever of unknown origin; Neutrophil-lymphocyte index

Este artículo debe citarse como: Barrientos-Flores CJ, Noyola-García ME, Albarrán-Sánchez A, Torres-Araujo LV, Cano-Ortega Y, Alberti-Minutti P, et al. Enfermedad de Still del adulto y el índice neutrófilo/linfocito en población mexicana. Reporte de serie de casos. Rev Alerg Mex. 2020;67(4):413-420

ORCID

Corazón de Jesús Barrientos-Flores, 0000-0002-7449-5961; Maura E. Noyola-García, 0000-0002-4457-6621; Alejandra Albarrán-Sánchez, 0000-0003-2693-4031; Laura Victoria Torres-Araujo, 0000-0003-2435-958X; Yisela Cano-Ortega, 0000-0001-5509-9544; Paolo Alberti-Minutti, 0000-0003-3998-3924; Juan Carlos Anda-Garay, 0000-0003-0290-2078

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades, Servicio de Medicina Interna, Ciudad de México, México

Correspondencia: Corazón de Jesús Barrientos-Flores.
cora_barflor@hotmail.com

Recibido: 2020-09-19
Aceptado: 2020-09-29
DOI: 10.29262/ram.v67i4.811



Resumen

Antecedentes: En México, la enfermedad de Still del adulto (ESA) es una causa de fiebre de origen desconocido (FOD). El objetivo de este informe fue describir una serie de casos de ESA de una cohorte de FOD para conocer las características clínicas y bioquímicas, así como describir el índice neutrófilo/linfocito (INL), marcador clínico de inflamación en enfermedades autoinmunes.

Caso clínico: Estudio observacional de 24 casos con ESA; 72 % fue del sexo femenino, la edad fue de 43 años (37.7-59.7) y las manifestaciones más frecuentes fueron rash clásico (84 %) y artralgias (100 %). Todos tuvieron factor reumatoide, anticuerpos antinucleares negativos e hiperferritinemia; 83 % tuvo INL > 3.08. El tratamiento más empleado fue la combinación de metotrexato y corticosteroides; siete pacientes ameritaron terapia biológica, uno presentó reacción de hipersensibilidad.

Conclusión: Ante fiebre de origen desconocido, debe sospecharse ESA si, además, existe rash, artralgias, hiperferritinemia e INL > 3.08.

Palabras clave: Enfermedad de Still del adulto; Fiebre de origen desconocido; Índice neutrófilo/linfocito

Abreviaturas y siglas

ESA, enfermedad de Still del adulto

FOD, fiebre de origen desconocido

Antecedentes

El término “enfermedad de Still” fue empleado por Bywaters por primera vez en 1971 para describir 14 casos de adultos con características similares a las observadas por el doctor George Frederick Still, en 22 niños con artritis juvenil idiopática sistémica con poliartritis, fiebre y rash macular.¹

La enfermedad de Still del adulto (ESA) está clasificada dentro del espectro de las enfermedades inflamatorias de carácter multisistémico, de etiología aún desconocida; se han propuesto múltiples factores genéticos y algunos virus como los de Epstein-Barr, citomegalovirus y parvovirus B19, entre otros, como desencadenantes de la enfermedad.¹

Las características de ESA son fiebre, rash macular y artritis; algunas complicaciones son falla hepática, miocarditis, coagulación intravascular diseminada, síndrome hemofagocítico, hemorragia alveolar y púrpura trombocitopénica trombótica.¹

En Europa y Asia, la prevalencia es de 0.6 a 1.4 por 100 000 habitantes; la mayor incidencia se ob-

serva en mujeres y la edad de presentación es de los 16 a 25 años y de los 35 a 45 años.¹

Los primeros criterios diagnósticos fueron descritos por Yamaguchi en 1992, cuya sensibilidad es de 96.2 % y especificidad de 92.1 %; en 2002, Frautel propuso agregar la ferritina glucosilada, con lo que aumentó la especificidad a 98.5 %.² Los hallazgos de laboratorio son elevación de velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y ferritina > 300 ng/mL hasta en 70 % de los casos.²

En México se han reportado series de casos de ESA sin la cuantificación de ferritina;³ en este estudio se describen las características clínicas de una serie de casos de ESA y se determina el índice neutrófilo/linfocito (INL), el cual ha demostrado ser de gran utilidad en diversas enfermedades inflamatorias y autoinmunes como marcador clínico de severidad accesible y de bajo costo.⁴

Se llevó a cabo un estudio observacional de una serie de casos clínicos con ESA, tomados de una cohorte de pacientes con fiebre de origen desconocida

que ingresaron al Servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, entre 2010 y 2020, en quienes se concluyó ESA después de protocolo de estudio y descartadas otras causas. Se revisaron los expedientes clínicos de los casos, se calculó el INL obtenido por la relación de cuenta total de neutrófilos y linfocitos. Los datos fueron registrados en una base y analizados con SPSS versión 19; se reportan las variables cualitativas en frecuencias y las cuantitativas, en medianas y rangos intercuartílicos (RIC).

Casos clínicos

Se analizaron 24 casos de ESA; 18 mujeres (75 %) y seis hombres (25 %), con mediana de edad de 43 años (RIC = 37.7-59.7).

Los síntomas más frecuentes fueron fiebre, artralgias y rash clásico, caracterizado por ser macular y evanescente durante los picos febriles. A la exploración física se observaron linfadenopatías, hepatomegalia, odinofagia y pericarditis.

Las comorbilidades más frecuentes fueron diabetes mellitus tipo 2 en tres casos (15.8 %), hipertensión arterial sistémica en tres (15.8 %), cáncer en

dos (10.5 %), neumopatía en tres (15.8 %) e hipotiroidismo en cinco (20.8 %).

Resultados bioquímicos

La leucocitosis fue la alteración más frecuente, seguida de la elevación de los marcadores de inflamación (figura 1). Todos los pacientes tuvieron factor reumatoide y anticuerpos antinucleares negativos; 83 % de los pacientes tuvieron INL > 3.08 (figura 2). Las características generales se describen en el cuadro 1.

Ninguno de los pacientes presentó complicaciones como síndrome hemofagocítico y solo uno, falla hepática. En seis pacientes se observó evolución a otra enfermedad; de estos, tres fueron diagnosticados después con lupus eritematosos sistémico (LES), uno con linfoma, uno con cáncer basocelular y uno con diagnóstico de amiloidosis.

El tratamiento más frecuente fue la combinación de corticosteroides y metotrexato; siete casos ameritaron tratamiento con terapia biológica con tocilizumab, de los cuales dos no la aceptaron y se perdieron en el seguimiento. Un paciente que recibió tocilizumab tuvo que suspenderlo por hipersensibilidad (cuadro 1).

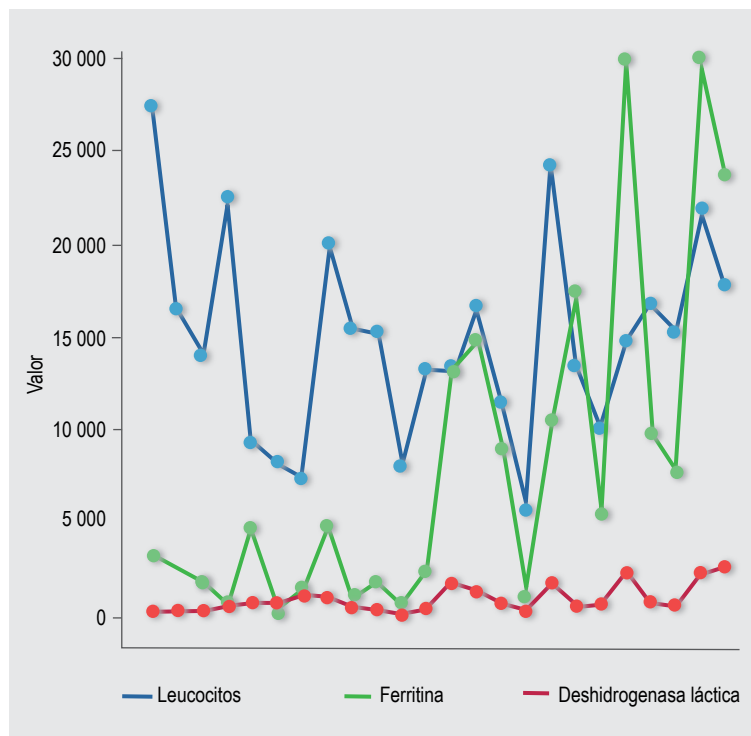


Figura 1. Resultados de laboratorio de pacientes adultos con enfermedad de Still. Cada círculo indica una medición en cada uno.

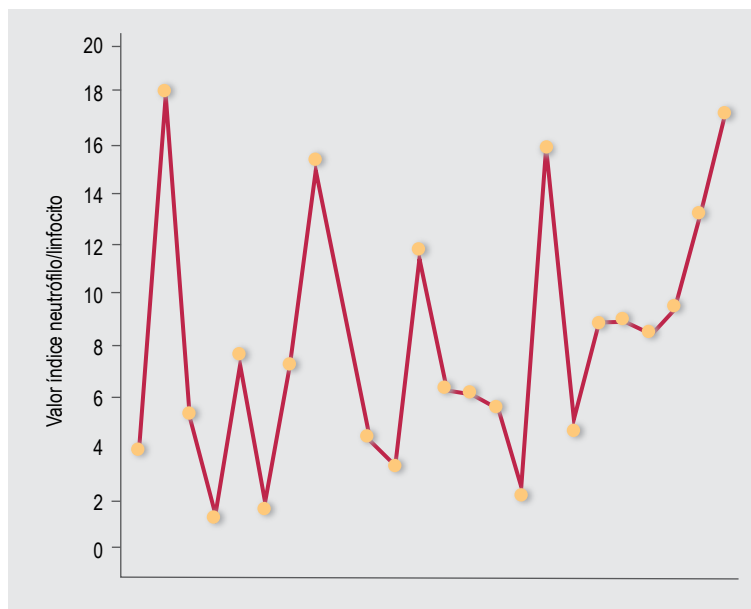


Figura 2. Valores de índice neutrófilo/linfocito en cada pacientes adultos con enfermedad de Still. Cada círculo indica una medición.

Discusión

La ESA es una enfermedad rara, multisistémica, de etiología desconocida que la mayoría de las veces se hace evidente con fiebre de origen desconocido, como el caso de esta serie. En México es la quinta causa de fiebre de origen inicialmente desconocido. Casarrubias *et al.* realizaron un estudio comparativo de dos cohortes de pacientes con diagnóstico de FOD; las causas más comunes fueron las enfermedades infecciosas, tuberculosis e infección por virus de la inmunodeficiencia humana en más de 40 % de los pacientes, seguidas de las enfermedades neoplásicas; entre las enfermedades inflamatorias no infecciosas, las más diagnosticadas fueron LES y ESA, en 17 y 30 % de los casos.⁵

Como síntomas más frecuentes encontramos fiebre, rash cutáneo y artralgias, similar a lo informado por otros autores.^{2,6} También identificamos leucocitosis a expensas de neutrófilos, con velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva elevada; 58 % de los pacientes presentó concentraciones séricas de ferritina ≥ 5000 ng/mL, proporción inferior a la de otras series en las cuales se ha discutido que niveles superiores tienen baja sensibilidad y están asociados a la presencia de otras enfermedades.²

Los pacientes fueron abordados en el contexto de FOD y las enfermedades descartadas fueron de origen infeccioso, trastornos linfoproliferativos,

enfermedades autoinmunes, vasculitis y reacciones farmacológicas; utilizamos los criterios de Yamaguchi para determinar ESA. El sexo más frecuente fue el femenino, al igual que en otras series.² El tiempo de evolución en hombres fue mayor que en las mujeres, probablemente porque las mujeres tienden a buscar atención médica más tempranamente que los hombres, como lo revela un estudio publicado en 2010 en Reino Unido.⁷

Las diferencias en las prevalencias de algunas manifestaciones clínicas como la odinofagia y la hepatoesplenomegalia se pueden explicar por diferencias étnicas: ESA es menos frecuente en población asiática (13 %).⁸ Las alteraciones en pruebas hepáticas son frecuentes; el aumento de leve a moderado de las aminotransferasas ocurre en 43 a 76 % de los pacientes. Se han registrado casos de hepatitis fulminante y mortal, por lo que la insuficiencia hepática es una complicación potencialmente mortal. Se desconoce la fisiopatología de la afectación hepática, algunos autores han propuesto la activación sostenida de macrófagos. Las biopsias revelan infiltrado de linfocitos, células plasmáticas y polimorfonucleares. La hepatitis citolítica con insuficiencia hepática puede ser una complicación espontánea de la enfermedad, pero algunos autores también describen que la aspirina, los fármacos antiinflamatorios no esteroides o metotrexato también podría contri-

Cuadro 1. Características clínicas y bioquímicas de 24 casos con enfermedad de Still del adulto		
Características	n	%
Sexo femenino	18	75
Fiebre		
Sin predominio de horario	11	45.6
Vespertino-nocturno	14	58.3
Artralgias		
Axial	1	4.2
Miembros superiores	3	12.5
Miembros inferiores	2	8.3
Generalizada	12	50
Superior e inferior	9	37.5
Rash clásico*	16	84.2
Linfadenopatías		
Cervical	11	45.8
Axilar	2	8.3
Inguinal	2	8.3
Mediastinal	2	8.3
Hepatomegalia	10	41.6
Esplenomegalia	11	45.8
Mialgias	9	39.1
Odinofagia	6	26.1
Pérdida de peso	10	41.6
Artritis	10	41.6
Pericarditis	6	25
Índice neutrófilo/linfocito > 3.08	20	83.3
Criterios mayores de Yamaguchi [†]		
4	13	54.2
2-3	11	45.9
Criterios menores de Yamaguchi [‡]		
3	1	5.3
1-2	23	95.8
Evolución a otra enfermedad	6	25
Tratamiento		
Corticosteroide/metotrexate	12	50
Corticosteroides	5	20.3
Antiinflamatorios no esteroideos	2	10.5
Tocilizumab	5	20.3

Continúa en la siguiente página...

Viene de la página anterior...

Cuadro 1. Características clínicas y bioquímicas de 24 casos con enfermedad de Still del adulto (continuación)		
Características	n	%
	Media	Rango intercuartílico
Tiempo de síntomas (meses)	4	2-12
Edad (años)	45	37.7-59.7
Índice de masa corporal (kg/m ²)	24.8	22.3-28.12
Leucocitos (células × 10 ³ /μL)	14.8	9.7-17.3
Neutrófilos (células × 10 ³ /μL)	11.4	6.3-14.7
Linfocitos (células × 10 ³ /μL)	1.4	0.99-1.9
Plaquetas (células × 10 ³ /μL)	322	153-431
Hemoglobina (células × 10 ³ /μL)	11.4	8.6-12.9
Albúmina (g/dL)	3.1	2-3.6
Globulina (g/dL)	2.8	2-3.8
Ferritina (ng/mL)	4867	1369-12722
Inmunoglobulina G (g/dL)	1600	1264-1918
Inmunoglobulina M (g/dL)	154	131-198
Inmunoglobulina A (g/dL)	364	208-474
Inmunoglobulina E (g/dL)	167.5	61-752
Velocidad de sedimentación globular (mm/hora)	36	17-45
Proteína C reactiva (mg/dL)	11.2	6.4-20.08
Complemento 3 (mg/dL)	142	121-170
Complemento 4 (mg/dL)	25.8	20-28
Gammaglutamil transferasa (UI/L)	64.5	23.4-159.2
Aspartato aminotransferasa (UI/L)	42.5	18.7-68.5
Alanino aminotransferasa (UI/L)	21.5	14-35.5
Deshidrogenasa láctica (UI/L)	741	468-1349
Índice neutrófilo/linfocito	7.3	4.4-11.9

¹Criterios mayores = fiebre > 38 °C, artralgias o artritis > 2 semanas, rash macular, leucocitosis > 10 000/μL, 80 % neutrófilos.

²Criterios menores = odinofagia, linfadenopatía, hepatomegalia o esplenomegalia, alteración de pruebas de función hepática, anticuerpos antinucleares o factor reumatoide negativo.

*Rash clásico = macular o maculopapular no pruriginoso de color asalmonado, usualmente en tronco y extremidades, que se presente en episodios de fiebre.

buir al daño hepático. En esta serie, solo un caso presentó esta complicación.

ESA es una enfermedad de exclusión al no tener un marcador serológico específico. El presente informe es uno de los primeros estudios en población mexicana que describe el INL, por lo que hacen falta investigaciones en pacientes con ESA para comparar y establecer el mejor punto de corte de este índice.

El INL se ha descrito como un marcador de actividad de enfermedad en diferentes enfermedades inflamatorias, incluyendo artritis reumatoide.⁴ El INL se ha utilizado como herramienta diagnóstica de ESA, el punto de corte de 3.08 (IC 95 % = 0.940-0.993, $p < 0.001$) tiene sensibilidad de 91.7 %, especificidad de 68.4 % y valor del área bajo la curva de 0.967.⁴ La elevación del INL > 3.08 fue muy frecuente, por

lo que consideramos que el INL puede ser una herramienta accesible y de bajo costo, útil en la práctica clínica e, incluso, podría ser utilizado como marcador de control en el seguimiento del paciente con ESA, combinado con los criterios ya conocidos; sin embargo, falta realizar estudios para sustentar lo anterior.

El objetivo del tratamiento en ESA es inducir la remisión y prevenir las complicaciones. Evitar los efectos adversos del uso prolongado de corticosteroides constituye un reto, por lo que se recomienda no prolongar el uso de estos fármacos por más de seis meses.⁶ La duración del tratamiento depende del curso clínico y la intensidad de la enfermedad; más de 50 % de los pacientes ameritan corticosteroides.⁹ En esta serie solo dos pacientes fueron tratados con antiinflamatorio no esteroideo (AINE); sin embargo, solo entre 7 y 15 % de los pacientes responden a estos.⁶ Las opciones terapéuticas en casos de recaída son los fármacos modificadores de la enfermedad como metotrexato, con resultados en síntomas articulares, inhibidores del factor de necrosis tumoral, inhibidores de las interleucinas 1 y 6, con eficacia obtenida hasta 28 meses; también se ha informado el uso de rituximab.⁷

La elección de la terapia con agentes biológicos depende de los fenotipos de la enfermedad; la forma sistémica tiene mejor respuesta con anakinra y la forma articular crónica, con tocilizumab.⁹ Los agentes biológicos consiguen remisión clínica, normaliza-

ción de los marcadores de laboratorio, de la proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, recuento de leucocitos y niveles de ferritina sérica, así como la reducción gradual de los corticosteroides.^{6,10} La combinación de tratamiento más usada en esta serie fue con corticosteroide y metotrexato, como lo reportan series griegas y españolas.⁶ Solo siete pacientes ameritaron tratamiento con terapia biológica con tocilizumab, uno de los cuales recibió tocilizumab, que fue necesario suspender por hipersensibilidad.

Se han descrito reacciones de hipersensibilidad inmediata y tardía asociadas al uso de tocilizumab, como anafilaxia a los 20 minutos de la administración, reportada en 0.13 % por autores japoneses. También se han informado manifestaciones cutáneas en 1.4 %, desde eritrodermia, vasculitis, síndrome de DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), rash psoriasiforme y síndrome de Stevens-Johnson, todas mediadas por IgE.

Los juveniles, la actividad de la enfermedad y haber recibido fármacos modificadores de la enfermedad son características comunes en los pacientes que presentaron anafilaxia.¹⁰

Conclusión

En la atención de pacientes con fiebre de origen desconocido debe sospecharse ESA ante la presencia de fiebre, rash, artralgias, hiperferritinemia e INL > 3.08.

Referencias

1. Wang MY, Jia JC, Yang CD, Hu, QY. Pathogenesis, disease course, and prognosis of adult-onset Still's disease: an update and review. *Chin Med J*. 2019;132(23):2856-2864. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000538
2. Fautrel B, Le Moél G, Saint-Marcoux B, Taupin P, Vignes S, Rozenberg S, et al. Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult-onset Still's disease. *J Rheumatol*. 2001;28(2):322-329. Disponible en: <https://www.jrheum.org/content/jrheum/28/2/322.full.pdf>
3. Crispin JC, Martínez-Baños D, Alcocer-Varela J. Adult-onset Still disease as the cause of fever of unknown origin. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(6):331-337. DOI: 10.1097/01.md.0000188009.47085.76
4. Seo JY, Suh CH, Jung JY, Kim AR, Yang JW, Kim HA. The neutrophil-to-lymphocyte ratio could be a good diagnostic marker and predictor of relapse in patients with adult-onset Still's disease: A STROBE-compliant retrospective observational analysis. *Medicine*, 2017;96(29):e7546. DOI: 10.1097/MD.00000000000007546
5. Casarrubias-Ramírez M, Alfaro-Mejía JA, de Santiago-Leaños J, Mendoza-Álvarez SA, Pineda-Galindo LF, Vera-Lastra OL. Fiebre de origen oscuro, comparación de dos series con 26 años de diferencia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2015;53(S1):6-17. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457744941002>

6. Kim YJ, Koo BS, Kim YG, Lee CK, Yoo B. Clinical features and prognosis in 82 patients with adult-onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(1):28-33.
7. Wang Y, Hunt K, Nazareth I, et al Do men consult less than women? An analysis of routinely collected UK general practice data *BMJ Open.* 2013;3:e003320. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-003320
8. Hu QY, Zeng T, Sun CY, Luo CN, Liu S, Ding TT, et al. Clinical features and current treatments of adult-onset Still's disease: a multicentre survey of 517 patients in China. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37(6):52-57.
9. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(5):564-572. DOI: 10.1136/ard.2005.042143
10. Park EH, Lee EY, Shin K, Kim HA. Tocilizumab-induced anaphylaxis in patients with adult-onset Still's disease and systemic juvenile idiopathic arthritis: a case- based review. *Rheumatol Int.* 2020;40(5):791-798. DOI: 10.1007/s00296-019-04456-9