

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Utilidad de la ferritina sérica en el diagnóstico de pacientes con artritis reumatoide juvenil de tipo sistémico

Luis Alberto Ramírez G.¹, María Claudia Prada M.², Pilar Alarcón L.²,
Abel Díaz C³, Ruth Erazo G.⁴

Resumen

Objetivo. Determinar la utilidad de la ferritina sérica en el diagnóstico de pacientes con artritis reumatoide juvenil de tipo sistémico (Enfermedad de Still).

Métodos. Realizamos un estudio descriptivo prospectivo con 15 pacientes menores de 16 años que cumplían con los criterios diagnósticos de Durban para artritis idiopática juvenil de tipo sistémico, en los cuales se determinó el nivel sérico de ferritina, clasificándolo como normal o elevado según la edad y correlacionándolo con las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Para el análisis estadístico se usó STATISTCA 98. Se buscaron asociaciones de ferritina con otras variables mediante la prueba de Fisher-Freeman-Halton y el paquete estadístico Starxact 4.0 y se correlacionaron con edad y tiempo de evolución por el coeficiente de correlación de Spearman.

Resultados. De los 15 pacientes evaluados 11 fueron niños (73,3%) y 4 niñas (26,6%), con eda-

des entre 2 y 15 años (promedio 8,7 +/- 4,2). Aunque los valores de ferritina sérica presentaron una gran variabilidad 59 - 27.000 ng/ml (promedio de 3.991 +/- 7.181), el 93,3% de los pacientes (14/15) tenían niveles por encima del normal para la edad, y de estos el 78,5% (11/14) demostraron valores 5 o más veces por encima del normal. No se encontraron asociaciones significativas con otras variables.

Conclusión. Los niveles de ferritina sérica anormalmente elevados, según la edad, parecen tener alguna utilidad diagnóstica en pacientes menores de 16 años con enfermedad de Still, tal como se ha reportado en adultos afectados por ésta y puede ser en nuestra población una ayuda importante.

Palabras clave: Enfermedad de Still, niños, ferritina, ARJ sistémica.

Summary

Objective. To determine the usefulness of serum ferritin in the diagnosis of patients with systemic juvenile rheumatoid arthritis (Still's disease).

1 Jefe Sección de Reumatología.
2 Residentes del Departamento de Pediatría.
3 Estadístico del Centro de Investigaciones Médicas.
4 Docente del Departamento de Pediatría.
Facultad de medicina, Hospital Universitario San Vicente de Paúl. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Enviado para publicación: Enero 30/2004
Aceptado en forma revisada: Febrero 27/2004

Methods. A prospective study of 15 patients under the age of 16 years old in whom the Durban diagnostic criteria has been met for juvenile idiopathic systemic arthritis, then the serum ferritin level was measured as high or normal according to age and the clinical manifestations of the disease. For the statistic analysis was used STATISCA 98 and we search other variables using the Fisher-Freeman-Halton test and starxact 4.0 and it was correlated with age and evolution time of the disease using Spearman's correlation coefficient.

Results. From 15 patients, we evaluate 11 were boys (73,1%) and 4 were girls (26,7%). They were between 2 and 15 years old (mean 8,7 +- 4,2). Ferritin values were very variable: 59-27.000 ng/ml (mean of 3.991 +- 7.181); 93,3% of patients (14/15) had serum ferritin levels above normal value and from there 78,5% (11/14) had values 5 times higher or more the normal value. There was not found any other significant correlation with other variables.

Discussion. Anormaly high level of serum ferritin seems to have some utility in the diagnosis of Still's disease in children under 16 years old, as it has been shown for adults with disease and ferritin could be a help in our population.

Key words: Still's disease, children, ferritin, systemic JRA.

Introducción

Entre las enfermedades reumatológicas en pediatría, la artritis reumatoide juvenil (ARJ) es la artritis crónica más común en niños (10 a 20 casos nuevos por cada 100.000 niños), y es uno de los padecimientos más frecuentemente asociados a limitación de las funciones motoras en la infancia¹⁻².

La forma sistémica o enfermedad de Still ocurre en 10-26% del total de pacientes con ARJ. Se presenta como un cuadro subagudo con compromiso del estado general, que puede ser común a diversas enfermedades (infecciones, neoplasias, enfermedades inflamatorias sistémicas, etc.), y la artritis, que es una de sus manifestaciones más características, puede presentarse varios meses después del inicio de los síntomas. Por lo anterior, antes de establecer

su diagnóstico y tratamiento, deben excluirse otras posibilidades diagnósticas¹⁻².

Dada la falta de manifestaciones clínicas y de laboratorio patognomónicas se han establecido criterios diagnósticos aún inespecíficos que en conjunto han demostrado una alta sensibilidad para el diagnóstico de la enfermedad, siendo los más aceptados los propuestos por Yamaguchi y cols. en la enfermedad de Still del adulto³⁻⁴ y los de la International League of associations for Rheumatology (ILAR) en Durban en 1997, para niños⁵.

En búsqueda de una mejor aproximación diagnóstica de la enfermedad de Still, varios reportes o series de casos, la mayoría de ellos en adultos, han propuesto la ferritina como marcador de actividad de la enfermedad, al encontrar en pacientes afectados elevación de sus niveles séricos en el momento del diagnóstico y/o recaídas⁷⁻²².

Teniendo en cuenta las consideraciones anteriores, nosotros realizamos un estudio prospectivo descriptivo en niños con enfermedad de Still, en quienes se determinó el nivel de ferritina sérica con el fin de evaluar la utilidad de esta prueba como ayuda en el diagnóstico.

Pacientes y métodos

El estudio se realizó en 15 pacientes consecutivos con enfermedad de Still, menores de 16 años, diagnosticados en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl (HUSVP) en Medellín, Colombia, desde enero de 2000 hasta abril de 2002, y que cumplieran los criterios de Durban⁵. Se excluyeron otras posibilidades diagnósticas: infecciones, neoplasias y otras enfermedades inflamatorias crónicas.

En todos los pacientes se midió el nivel sérico de ferritina con el ensayo inmunoenzimático por micropartículas (MEIA, laboratorios Abott) determinando niveles elevados cuando se encontraban por encima de los estándares normales según la edad y para nuestro laboratorio: para niños y niñas de 1-5 años hasta 24 ng/ml, de 5-10 años hasta 55 ng/ml; para niños de 10-16 años hasta 70 ng/ml y hasta 40 ng/ml para niñas de la misma edad²³.

Además se tomaron en cuenta la edad, género, raza, tiempo de evolución de la enfermedad hasta el

momento del diagnóstico y algunas manifestaciones clínicas (palidez, fatiga, anorexia, mialgias, atrofia muscular, tenosinovitis, trastornos cardíacos, pulmonares, renales y oculares); radiológicas (fusión del carpo y/o tarso) y de laboratorio (anemia, leucocitosis, neutrofilia, trombocitosis, proteína C reactiva [PCR] y velocidad de sedimentación globular [VSG]) de relación conocida con la actividad de la enfermedad^{1,6}.

Se determinaron como valores de laboratorio anormales los siguientes: anemia: niveles de hemoglobina menores de 11.5 g/dl en niños(as) de 2 a 12 años, de 12g/dl en niñas mayores de 12 hasta 16 años y de 13 g/dl en niños de la misma edad; leucocitosis: recuento de leucocitos mayor a 15.500 /mm³ en niños de 2 a 4 años, de 14.500/mm³ en mayores de 4 y hasta 6 años y de 13.000/mm³ en mayores de 6 años; neutrofilia: porcentaje de neutrófilos mayor de 42% para niños de 2 a 4 años y de 57% para mayores de 4 años; trombocitosis: recuento de plaquetas mayor de 400.000/mm³ en todas las edades; PCR elevada a más de 0,6 mg/dl; VSG elevada a más de 10 mm/1h; AST (aspartato aminotransferasa) elevada a más de 45 U/L para todas las edades; ALT (alanino aminotransferasa) elevada a más de 55 U/L en menores de 9 años y de 45 U/L en mayores de 9 años; y DHL (lactodeshidrogenasa) elevada a más de 500U/L en niños de 1 a 9 años y de 330U/L en mayores de 9 años²³.

Se tomó consentimiento informado de los padres o de los adultos responsables de cada paciente.

El análisis estadístico de frecuencias se realizó con el paquete estadístico STATISTICA 98. Se buscó asociación estadística entre ferritina sérica elevada y las manifestaciones clínicas y de laboratorio mediante la prueba de asociación de Fisher-Freeman-Halton y el paquete estadístico Startxact 4.0 y la correlación de ésta, con edad y tiempo de evolución previo al diagnóstico, por el coeficiente de correlación de Spearman.

Resultados

Durante el período de estudio se diagnosticaron 15 pacientes menores de 16 años que cumplieron los criterios diagnósticos ya señalados, con las siguientes características demográficas (Tabla 1): 11

Tabla 1. Características demográficas de 15 niños con enfermedad de Still.

Característica	#	(%)
SEXO		
Femenino	4	26,0
Masculino	11	73,0
RAZA		
Blancos	3	20,0
Afrocolombianos	1	6,7
Mestizos	11	73,0

niños (73%) y 4 niñas (26%) [2,75: 1]; la media de edad fue de 8,7 años (2-15); con una distribución por raza así: 3 blancos, 1 afrocolombiano y 11 mestizos. El promedio de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 4,1 meses +/- 5,3 (1-21 meses).

Las principales características clínicas y de laboratorio de estos pacientes son expuestas en la Tabla 2. De los 15 pacientes del estudio 9 cursaron con artritis; la distribución por número de articulaciones afectadas en el momento del diagnóstico para estos pacientes fue la siguiente: oligoarticular 55,5% (5/9) y poliarticular 44,4% (4/9). Las articulaciones más frecuentemente afectadas fueron rodillas (5/9), tobillos (5/9) y muñecas (4/9). Todos tenían FR (factor reumatoide) y ANAS (anticuerpos antinucleares) negativos.

Otras manifestaciones encontradas fueron: anorexia 73%, fatiga 66,7%, palidez 66,7%, mialgias 53,3 %, serositis 26,7% (pericarditis 2 y pleuritis 2), tenosinovitis 26,7%, atrofia muscular 13,3%, fusión del carpo o tarso 13,3%, uveítis anterior 13,3%, neumonitis y hematuria 6,7% cada una.

En la medición de la ferritina se encontró gran variabilidad (Tabla 3), con valores de 59 a 27.000 ng/ml (promedio 3.991 +/- 7.181). Catorce pacientes (93,4%) tuvieron niveles de ferritina por encima de lo establecido para la edad y de estos 11 (78,5%) tuvieron valores cinco veces o más por encima del normal.

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre los valores elevados de ferritina sérica

Tabla 2. Características clínicas y de laboratorio de 15 niños con enfermedad de Still diagnosticados en el HUSVP del 2000 al 2002.

Hallazgo	Niños (n: 15)	(%)
CLÍNICO		
Fiebre	15	100
Artralgias	15	100
Odinofagia	11	73,3
Adenopatías	10	66,7
Artritis	9	60,0
Brote cutáneo	9	60,0
Hepatomegalia	4	26,7
Esplenomegalia	1	6,7
LABORATORIO		
VSG elevada *	15	100
Ferritina elevada	14	93,4
PCR elevada+	14	93,4
Neutrofilia	12	80,0
Trombocitosis	12	80,0
Anemia	11	73,4
Leucocitosis	10	66,7
AST elevada ++	3	20,0
ALT elevada**	3	20,0
DHL elevada —	3	20,0

* VSG: velocidad de sedimentación globular, +PCR: proteína C reactiva, ++AST: aspartatoamino transferasa, **ALT: alaninoamino transferasa, —DHL: lacto deshidrogenasa.

y cada una de las variables clínicas y de laboratorio evaluadas.

Se halló una tendencia negativa entre el nivel de ferritina sérica y la edad (a menor edad, mayores niveles de ferritina) no significativa estadísticamente, probablemente debido al tamaño de la muestra.

Discusión

Aunque clásicamente se describe que la forma sistémica de la artritis reumatoide juvenil no tiene predilección por género^{1-2, 24}, nosotros encontramos una mayor frecuencia en los varones (73,3%) respecto a las niñas (26,7%) [2,75:1].

Respecto a las manifestaciones clínicas y de laboratorio encontradas en nuestros pacientes no hay grandes diferencias según lo reportado por otros autores,

Tabla 3. Niveles de ferritina sérica en 15 pacientes con enfermedad de Still.

Paciente	Normal hasta * (ng/ml)	Nivel ferritina (ng/ml)
1	70	103,09
2	24	203,39
3	55	5.194,0
4	55	11.043,47
5	55	74,0
6	24	27.000,0
7	55	206,74
8	70	1.128,72
9	70	59,18
10	55	7.453,0
11	70	220,53
12	55	868,47
13	24	4.890,6
14	70	1.173,69
15	70	248,9

* Valores normales según la edad.

tanto en estudios japoneses como en estudios locales, a excepción del hallazgo de odinofagia en nuestros pacientes en un 73% comparado con un 46% observado por Syh-Jae Lin y cols.²⁶ y 36,8% reportado por Ramírez y cols.²⁴. En niños con enfermedad de Still la erupción cutánea, hepatomegalia y esplenomegalia fueron encontradas en el 60%, 26,7% y 6,7% de nuestros pacientes, respectivamente, como se reporta en la literatura, difiriendo de lo reportado en un estudio local 36,8%, 42,1% y 26,3%, respectivamente, por Ramírez y cols.²⁴. Estas diferencias son posiblemente explicadas por la variación del diseño entre ambos estudios; en nuestro caso fue prospectivo.

Encontramos gran variabilidad en los niveles de ferritina: oscilaron entre 59 y 27.000 ng/ml con promedio de 3.991,0 +/- 7.181 siendo hasta 72 veces el valor normal para la edad, lo cual difiere con lo descrito en artículos previos donde se reporta este hallazgo de manera más evidente en adultos²⁵. Syh-Jae Lin y cols. reportaron niveles de ferritina sérica en enfermedad de Still de inicio en el adulto 4.771 +/- 1.478 ng/ml vs. 1.112 +/- 253 ng/ml en el tipo juvenil ($p < 0,01$)²⁶. No tenemos una explicación clara para estos resultados, aunque pudiera especularse

FLEXURE

que se trata de diferencias genéticas pues en mestizos colombianos la ARJ de tipo sistémico se ha asociado con el alelo DRB1*1602²⁷ en contraposición de lo descrito por otros²⁸.

Otro hallazgo importante en nuestro estudio es que 78,5% de los pacientes tuvieron valores de ferritina anormalmente elevados para la edad, estos estaban 5 o más veces por encima del valor normal, lo que está de acuerdo con lo publicado por otros autores para la enfermedad de Still en el adulto. Este hallazgo se relaciona con una alta especificidad de la prueba aunque disminuye la sensibilidad de la misma. Bruno Frautel y cols. informan especificidad del 80% y sensibilidad del 40,8% cuando se consideran valores de ferritina 5 veces por encima de lo normal²⁹.

Según lo encontrado en nuestro estudio, tal como se propone en la literatura mundial, los niveles anormalmente altos de ferritina sérica pueden tener valor diagnóstico junto a los criterios clínicos y de laboratorio ampliamente reconocidos por su alta sensibilidad pero con escasa especificidad^{8,14}. Un problema de importancia que debe considerarse al usar la ferritina sérica como marcador para enfermedad de Still, es el hecho de no ser una prueba del todo específica, como sería el ideal, puesto que puede estar elevada en diversas enfermedades, las cuales representan dificultades diagnósticas por compartir diversas manifestaciones clínicas con la enfermedad de Still (infecciones crónicas como el VIH, enfermedades renales, hepáticas, neoplásicas, otras enfermedades autoinmunes, etc.)^{7, 30}.

Algunas formas propuestas para aumentar la especificidad de la prueba en Still del Adulto, no así en niños, son: determinar valores de ferritina 5 o más veces por encima de lo normal, niveles mayores de 1.000 ng/ml altamente relacionados con la enfermedad de Still, o cualquiera de estos sumados a titulación de la ferritina glicosilada o de isoformas de ésta. Estas abren las puertas a nuevos estudios que permitirán validar la sensibilidad y especificidad de la prueba en la enfermedad de Still y en el caso concreto de la artritis idiopática juvenil de tipo sistémico^{14, 27}.

En conclusión, la ferritina sérica pudiera constituirse en una ayuda importante en el diagnóstico de una enfermedad difícil como es la artritis idiopática juvenil de tipo sistémico.

Referencias

1. Cassidy JT, Petty RE. Juvenile Rheumatoid Arthritis in textbook of Pediatric Rheumatology. Fourth Edition. Saunders. NY, 2001; 218-322.
2. Carreño R, Navarro B. Artritis Reumatoide Juvenil. En Rodríguez RS. Reumatología Pediátrica. Interamericana Mc Graw-Hill. México, 1994; 87-111.
3. Ramírez LA. Enfermedad de Still del adulto. Seminario: Inflamación y autoinmunidad, CIB. Medellín. 1997; 54-8.
4. Yamaguchi M, Otha A, Tsunematsut, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J. Rheumatol.* 1992; 19: 424-430.
5. Petty RE, Southwood TR, Baum J, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol* 1998; 25: 1991-1994.
6. Cassidy JT. Juvenile Rheumatoid Arthritis in Textbook of Rheumatology. Fifth Edition, Saunders. Philadelphia. 1997; 1207-1224.
7. Lee M, Means R. Extremely Elevated Serum Ferritin Levels in a University Hospital: Associated Diseases and Clinical Significance. *Am. J Med* 1995; 98 : 566-571.
8. Schiller D, Mittermayer H. Hyperferritinemia as a Marker of Still's Disease. *Clin. Inf. Dis.* 1998; 26: 534 (Letter).
9. González T, Mola E, Zamorano A, et al. Serum Ferritin can be useful for Diagnosis in Adult onset Still's Disease. *J. Rheumatol.* 1989; 16: 412-413.
10. Ota T, Higashi S, Suzuki H. Increased Serum Ferritin Levels in Adult Still's Disease. *Lancet*; 1987; 8532,1: 562-3 (Letter).
11. Akritidis N, Giannakakis I, Giouglis T. Ferritin Levels and Response to Treatment in Patients with Adult Still's Disease. *J. Rheumatol.* 1996; 23: 201-202.
12. Schwarz E, Heilig B, Breitbart A. Elevation of Serum Ferritin as a marker for Adult Still's Disease activity. *Ann. Rheum. Dis.* 1992; 51: 683-685.
13. Motoo Y, Ohta H, Okai T. Adult-onset Still's Disease: Hepatic involvement and various serum markers relating to the disease activity *Jpn. J. Med.* 1991; 30: 247-250 (Abstract).
14. Van R, Moel L, Lasne Y, et al. Serum Ferritin and Isoferritins are tools for diagnosis of active Adult Still's Disease. *J. Rheumatol.* 1994; 21: 890-895.
15. Kirel B, Yetgin S, Saatci U, et al. Anaemia in Juvenile Chronic Arthritis. *Clin. Rheum.* 1996; 15: 236-241.
16. Craft A, Eastman E, Bell J, et al. Serum Ferritin in Juvenile Chronic Polyarthritis. *Ann. Rheum Dis.* 1977; 36: 271-273.
17. Pelkonen P, Swanljung K, Siimes M. Ferritinemia as an indicator of systemic disease activity in children with Systemic Juvenile Arthritis. *Act. Paediatr. Scand* 1986 ; 75: 64.
18. Fujikawa S, Okuni M. Clinical analysis of 570 cases with Juvenile Rheumatoid Arthritis: results of a nationwide retrospective survey in Japan. *Act. Paediatr. Jpn.* 1997; 39: 245-249 (Abstract).
19. Wang Y, Lee Y, Chi C. Still's Disease: experience in 12 children. *Act. Paediat. Sin.* 1993; 34: 390-397 (Abstract).
20. Wada Y, Kitajima H, Kubo M. Seven cases of Hemophagocytic Syndrome complicated with childhood collagen disease. *Ryumachi.* 1996; 36: 637-643 (Abstract).
21. Yetgin S, Ozen S, Saatci U, et al. Myelodysplastic features in Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Am. J. Hematol.* 1997; 54: 166-169 (Abstract) .
22. Pouchot J, Sampalis J, Beaudet F, et al. Adult Still's Disease: Manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine.* 1991; 70: 118-136.
23. Nathan D, Oski's S. Normal Values in Children in Hematology of Infancy and Childhood. Saunders. USA. 1998; Appendices.
24. Ramírez L.A, Méndez F, Escalante H y cols. Artritis Reumatoide Juvenil Tipo Still: Manifestaciones clínicas y de laboratorio con evaluación de la respuesta inicial al tratamiento. *Rev Col Reumatol.* 1995; 2: 77-78.
25. Sobieska M, Fassbender K, Aeschliman A, et al. Still's Disease in children and adults: a distinct pattern of acute-phase proteins. *Clin Rheumatol* 1998; 17: 258-260.
26. Syh-Jae L, Hsun-Chin CH, Dah-Chin Y. Diferent articular outcomes of Still disease in Chinese children and adults. *Clin Rheumatol* 2000; 19: 127-130.
27. Garavito G, Malagón C, Ramírez LA y cols. Polimorfismo de los alelos de los antígenos de leucocitos humanos HLA-DRB1 y su asociación con la artritis reumatoide juvenil en una muestra de niños mestizos colombianos. *Biomédica* 2003; 23: 254-262.
28. Prattedidou-Gertsi P, Kanadouki-Tsakalidou F, Spyropoulou M, et al. Nationwidew collaborative study of HLA class II associations with distinct types of juvenile chronic arthritis (JCA). *Eur J immunogenet* 1999; 26: 299-310.
29. Fauftrel B, Moël GL, Saint-Marcoux B, et al. Diagnostic value of Ferritin and Glycosylated Ferritin in adult onset Still's Disease. *J. Rheumatol* 2001; 28: 322-329.
30. Olivé A, Juncá J. Elevated serum ferritin levels: Associated diseases and clinical significance. *Am J Med* 1996; 101: 120-122.