

PRESENTACIÓN DE CASO. REVISIÓN DE LA LITERATURA

## Neumonía intersticial usual en Enfermedad de Still del adulto

Joaquín Rodelo<sup>1</sup>, Luis Alonso González<sup>2</sup>, Mónica Patricia Velásquez<sup>3</sup>, Gloria Vásquez<sup>4</sup>, Óscar Uribe<sup>4</sup>, María del Pilar Pérez<sup>5</sup>, Luis Alberto Ramírez<sup>6</sup>

### Resumen

La Enfermedad de Still del adulto (AOSD) es un desorden multisistémico inflamatorio de etiología desconocida, caracterizado por fiebre alta en espigas, brote cutáneo de color salmón evanescente, artralgias o artritis, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías y malestar de garganta, entre otras. No es infrecuente que la enfermedad de Still comprometa otros órganos como el hígado, los riñones, la médula ósea y de manera menos frecuente los pulmones. El compromiso pulmonar varía según las diferentes series entre un 30 a 40% (0 a 53%) manifestándose como un simple derrame pleural hasta síndrome de dificultad respiratorio agudo. Nosotros presentamos un caso asociado a enfermedad pulmonar intersticial difusa y revisamos la literatura sobre este tipo de compromiso.

**Palabras clave:** Enfermedad de Still del adulto (AOSD), Compromiso pulmonar en AOSD, Enfermedad Pulmonar Intersticial, fibrosis pulmonar, Síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS).

### Summary

Adult-onset still's disease (AOSD) is a multi-system inflammatory disorder of unknown origin, characterized by high spiking fevers, evanescent salmon coloured rash, arthralgias or arthritis, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy and sore throat. It is not uncommon for AOSD to involve other organs, such as the liver, the kidney; the bone marrow and less often the lungs. Pulmonary involvement ranges from 30 to 40% (0 to 53%), the pulmonary manifestations of AOSD include pleurisy, acute pneumonitis and even the acute respiratory distress syndrome. We present a case of a patient with AOSD who developed an interstitial lung disease and reviewed the literature on it.

**Key words:** Adult Onset Still's Disease (AOSD), Pulmonary Involvement in AOSD, Interstitial lung disease, Pulmonary fibrosis, Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS).

### Introducción

La enfermedad de Still del adulto (AOSD) fue descrita por primera vez en 1971 por *Bywaters*<sup>1</sup>. Es una entidad reumatológica con compromiso sistémico poco común, de etiología desconocida, caracteriza-

---

1 Residente Medicina Interna Universidad de Antioquia.

2 Residente de Reumatología Universidad de Antioquia.

3 Reumatóloga Pediatra HUSVP.

4 Profesores Sección de Reumatología.

5 Profesora Departamento de Patología.

6 Jefe Sección de Reumatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Hospital San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia.

---

Recibido para publicación: diciembre 15/2004

Aceptado en forma revisada: abril 8/2005

da por una constelación de hallazgos clínicos y de laboratorio, entre ellas fiebre alta en espigas, brote de color salmón evanescente, artralgias o artritis, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, malestar de garganta, serositis y neumonitis<sup>1-5</sup>. Los pacientes frecuentemente presentan una marcada leucocitosis, hiperferritinemia y eritrosedimentación elevada mientras otros marcadores de enfermedad reumatólica como los anticuerpos antinucleares y el factor reumatoide deben ser negativos<sup>2-6</sup>. Otros hallazgos de laboratorio en la AOSD incluyen elevación de las enzimas hepáticas, anomalías hematológicas que van desde anemia hasta coagulación intravascular diseminada y altos niveles de ferritina cuando la enfermedad se encuentra activa. No existe un examen específico o combinación de exámenes que nos permitan establecer el diagnóstico de la enfermedad de Still del adulto; es por esto que se han propuesto diferentes criterios de clasificación para los cuales se requieren la presencia de ciertos criterios mayores o menores, o una combinación de ambos y la ausencia de ciertas exclusiones para poder configurar el diagnóstico; entre ellos los de mayor uso por su rendimiento diagnóstico son los Criterios de *Yamaguchi*<sup>6,7</sup> (Tabla 1). Sin embargo, la presencia de un escenario clínico compatible y un nivel de ferritina sérica > 3200 mg/ml es altamente sugestivo de AOSD, en especial si se utiliza la ferritina glicosilada < 20%<sup>8,9</sup>.

Casi todos los sistemas orgánicos pueden estar comprometidos en la enfermedad de Still; éstos incluyen compromiso pulmonar, el cual varía desde derrame pleural hasta neumonitis, alteraciones cardíacas como derrame pericárdico, taponamiento cardíaco y miocarditis, manifestaciones renales con proteinuria durante la fase febril, así como hematuria microscópica y síndrome nefrótico.

En este artículo describimos el caso de un paciente a quien se le realizó diagnóstico de enfermedad de Still del adulto y neumonía intersticial usual.

### Caso clínico

Se trata de un hombre de 45 años de edad, afrocolombiano, sin antecedentes médicos de importancia, excepto por tabaquismo 20 paquete/año y lupus eritematoso sistémico en sobrina, quien consultó al

servicio de Reumatología por cuatro meses de evolución de fiebre con escalofríos, de predominio vespertino, hasta 39°C, asociada inicialmente a mialgias en miembros inferiores y sensación de odinofagia. Además en los últimos tres meses venía presentando artralgias y artritis inicialmente comprometiendo rodillas y posteriormente con carácter sumatorio tobillos, codos, muñecas, metacarpofalángicas-interfalángicas proximales y hombros, con imposibilidad de movimientos. Refería también pérdida de peso de 16 Kg. Al examen físico se encontraba en malas condiciones generales, caquético, sin dificultad respiratoria, con signos vitales estables pero febril (38,5°C), ingurgitación yugular a 45°, sin adenopatías o masas y a nivel orofaríngeo con hiperemia del paladar blando, sin hipertrofia amigdalina. A la auscultación cardiopulmonar, llamaba la atención, soplo sistólico grado III/VI, foco tricúspide, no irradiado, y frote pericárdico, además crépitos tipo velcro en ambas bases pulmonares. En el abdomen presentaba hepatomegalia de 20 cms, dolorosa, con reflujo hepatoyugular, sin esplenomegalia y no se palpaban masas ni adenopatías. Al examen osteoarticular revelaba derrame articular, calor y rubor en codos, rodillas y muñecas, con dolor para la movilización y disminución de arcos de movimientos, edema en tercera interfalángica proximal con dolor. El resto del examen clínico era normal. Los exámenes diagnósticos mostraron elevación de la velocidad de sedimentación globular, con marcadores para VIH, ANAS y Factor Reumatoide negativos. (Tabla 2). La ecocardiografía transtorácica informó función sistólica normal, disfunción diastólica por compromiso de la relajación, insuficiencia tricúspidea leve con presión sistólica pulmonar de 34 mmHg y derrame pericárdico leve. A los rayos x de tórax llamaba la atención la presencia de infiltrados intersticiales bilaterales predominantemente hacia las bases sin otras alteraciones (Fig. 1).

Se hizo impresión diagnóstica de enfermedad de Still del adulto con base en los criterios de Yamaguchi. (Tabla 1). Se inició terapia con Prednisona a 1 mg/kg/día, alendronato sódico 70 mg/semanal, carbonato de calcio y calcitriol. El paciente remitió del síndrome febril en 48 horas y en cuatro días de los síntomas articulares. Por los hallazgos en los rayos x de tórax se sospechó una neumonitis por en-

**Tabla 1. Criterios Diagnósticos de Yamaguchi <sup>6</sup>.**

<b>Criterios Mayores</b>	<b>Criterios Menores</b>
Fiebre > 39°C y > 1 semana	Malestar de garganta
Artralgia > 2 semanas	Linfadenopatías y/o esplenomegalia
Brote cutáneo típico	Disfunción hepática
Leucocitosis > 10.000/cc con 80% Neutrófilos	ANAS y factor reumatoide negativo

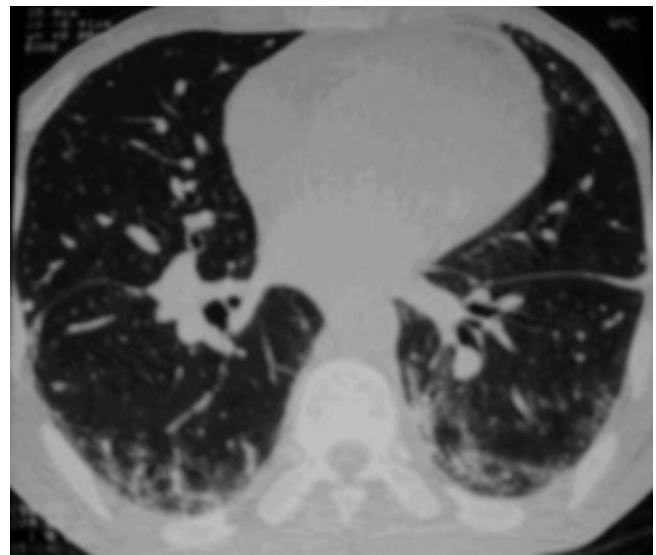
Se necesitan cinco o más criterios en total, de los cuales dos o más deben ser criterios mayores.

**Tabla 2. Resultados de los Exámenes de Laboratorio.**

<b>Leucocitos</b>	<b>29500</b>	4.000-10.000
<b>Neutrófilos</b>	<b>82%(24200)</b>	
Bandas	6%(1770)	
Eosinofilos	1%(295)	
Linfocitos	8%(2360)	
Mielocitos	3%(885)	
Plaquetas	821.000	150.000-450.000
Hemoglobina	11,2 g/dl	12g-15g
Hematocrito	36%	36-40
Reticulocitos	2,4%	1-2
Volumen corpuscular medio	88	80-98
Sedimentación	102mm/h	15mm/h
Proteína C reactiva	20,2 mg/dl	<b>0</b>
<b>Ferritina</b>	<b>1625</b>	<b>20-200</b>
<b>ANAS</b>	<b>Negativos</b>	<b>Negativos</b>
<b>Factor reumatoide</b>	<b>Negativo</b>	<b>Negativo</b>
C3	228	80-180
C4	38	10-40
Anti DNA	Negativo	Negativo
DHL	1419	<600
Ácido úrico	4,4mg/dl	< 5
BUN	16	10-20
Creatinina	1,0 Mg/dl	<1,2 mg/dl
<b>ALT</b>	<b>146</b>	40
<b>AST</b>	<b>77</b>	40
<b>Fosfatasa alcalina</b>	<b>232 mg/dl</b>	160



**Figura 1.** Radiografía P-A de tórax: Infiltrados intersticiales de predominio en las bases, no se puede descartar por este método compromiso subpleural.



**Figura 2.** TAC de alta resolución: zonas en panal de abejas y vidrio esmerilado bibasales con compromiso subpleural.

fermedad de Still por lo que se solicitó TAC de tórax de alta resolución donde se encontraron zonas de panal de abejas y vidrio esmerilado en ambas bases pulmonares (Fig. 2).

La evolución hacia la mejoría fue lenta, con disminución progresiva de la leucocitosis, proteína C reactiva y ferritina, sin embargo, por el compromiso pulmonar ya evidenciado imaginológicamente y la espirometría con patrón restrictivo moderado, el paciente fue llevado a biopsia pulmonar por toracoscopia donde se demostró neumonía intersticial usual (Fig. 3 y 4). Una vez comprobado el compromiso pulmonar se iniciaron pulsos de ciclofosfamida, con excelente evolución de sus síntomas. El paciente fue dado de alta con disminución gradual de esteroides y tiene una evolución satisfactoria (patrón espirométrico restrictivo leve y estado funcional I) a la fecha de envío del informe (nueve meses).

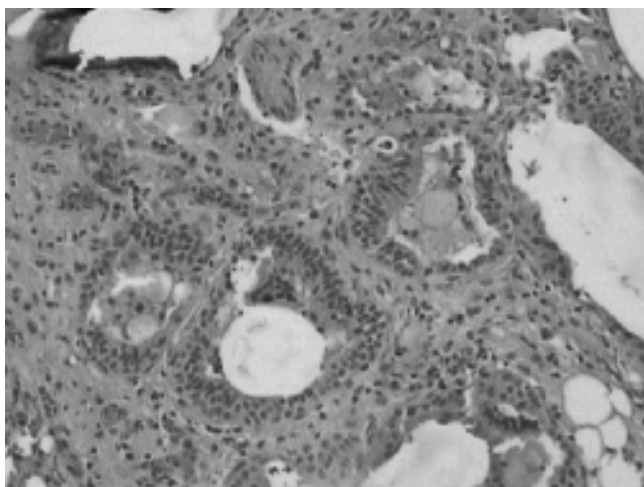
## Discusión

La enfermedad de Still fue descrita en 1896 por *George Still* como la forma sistémica de la artritis reumatoide juvenil<sup>1</sup>. En 1971 *Bywaters* describió una serie de 14 adultos que semejabán la enfermedad de

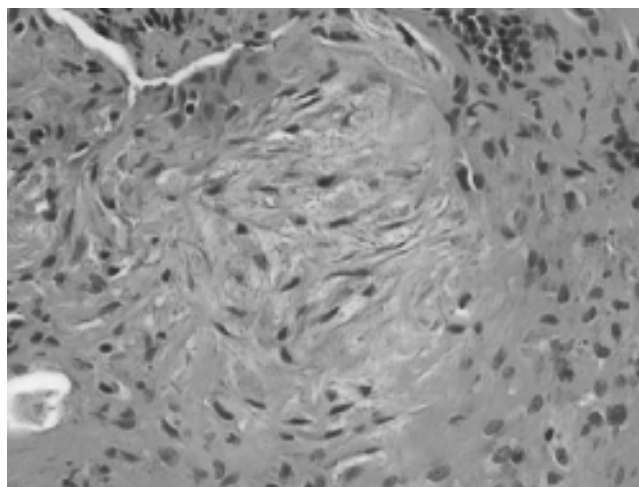
Still y acuñó el término enfermedad de Still del adulto (AOSD)<sup>1</sup>.

AOSD es una causa importante de fiebre de origen desconocido en adultos (la más común dentro de las reumatológicas). Su diagnóstico se hace con base en hallazgos clínicos y de laboratorio, una vez se excluyen otras condiciones sistémicas; por lo anterior se utilizan criterios diagnósticos dentro de los cuales, según *Masson et al*, los criterios de *Yamaguchi et al* tienen la mejor sensibilidad, siendo del 93,5% a los seis meses de iniciado el cuadro clínico y de 92% al año de seguimiento<sup>7</sup>.

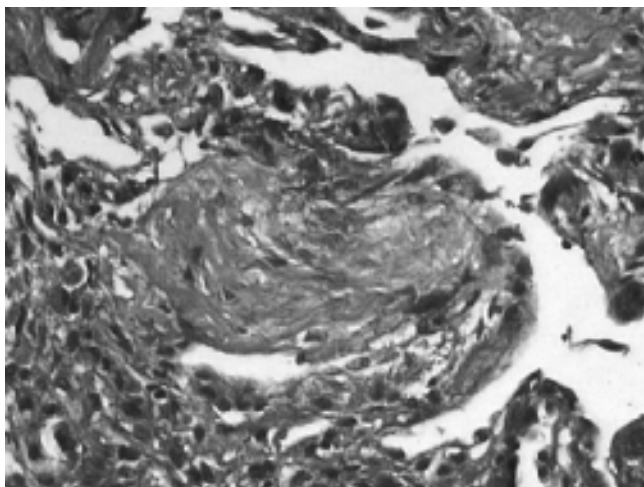
Al contrario de otras enfermedades reumatológicas sistémicas con compromiso multiorgánico en las cuales los hallazgos pulmonares han sido bien estudiados y documentados, en la enfermedad de Still no es así, a pesar de su relativa frecuencia<sup>10</sup>. Las manifestaciones pulmonares de la enfermedad de Still incluyen derrame pleural, neumonitis aguda y crónica, anomalías funcionales y condiciones varias como disfunción diafragmática y reacciones inducidas por medicamentos. La prevalencia del compromiso pulmonar en la enfermedad de Still varía entre las diferentes series de un 0 hasta en un 53%; esta variación tan amplia es posiblemente se-



**Figura 3A.** \* Distorsión del parénquima pulmonar con cavidades tapizadas por epitelio columnar y septos engrosados por fibrosis. Coloración de Hematoxilina-Eosina a 10X.



**Figura 3B.** \* Foco fibroblástico en el borde de una zona de fibrosis densa, que ilustra la heterogeneidad temporal del proceso. Coloración Hematoxilina-Eosina 10X



**Figura 4.** \* Foco Fibroblástico teñido con coloración de tricrómico. Obsérvese el color azul del colágeno joven y los núcleos celulares color violeta de los fibroblastos. Coloración tricrómico a 40X.

cundaria al tipo de método diagnóstico escogido por los diferentes autores<sup>10,11</sup> (Tabla 3).

El derrame pleural es la manifestación clínica pulmonar más común del Still: puede estar al inicio de la enfermedad o de manera más frecuente du-

rante las exacerbaciones. Este derrame puede ser parte de un compromiso seroso generalizado por lo cual no es infrecuente encontrarlo asociado a derrame pericárdico y ascitis. Muy pocos estudios han reportado el estudio del líquido pleural, pero en la serie publicada por *Pouchot et al* se obtuvo un líquido de tipo exudado y estéril en 11 pacientes con AOSD<sup>3</sup>.

La neumonitis puede manifestarse de forma aguda o crónica; en general se caracteriza por infiltrados parenquimatosos agudos que comprometen los lóbulos superiores o inferiores y que frecuentemente se acompañan de derrame pleural. Se ha descrito que en especímenes obtenidos por biopsia transbronquial se observan zonas de neumonitis con o sin fibrosis focal; estos hallazgos en general responden favorablemente con esteroides sistémicos, sin embargo, y al igual que en el compromiso pulmonar de otras enfermedades reumáticas, cuando el paciente no responde adecuadamente se debe recurrir a una inmunosupresión mayor con agentes como la ciclofosfamida y gammaglobulina IV<sup>10,14</sup>. A pesar de todo, el manejo sigue siendo incierto y algunos pacientes pueden desarrollar un síndrome de dificultad respiratorio agudo y requerir ventilación mecánica. Este subgrupo de

**Tabla 3.** Características de AOSD en diferentes estudios<sup>14</sup>.

<b>Autor (Año) (Número de pacientes)</b>	Reginato 1987 n=23 (%)	Cush 1987 <sup>11</sup> n=21 (%)	Pouchot 1991 <sup>3</sup> n=62 (%)	Ohta 1987 n=34 (%)	Mok 1998 <sup>12</sup> n=16 (%)	Louthrenoo 2001 <sup>13</sup> n=16 (%)
Incidencia	1,64	1,40	4,76	ND	0,53	1,23
Raza	América	América	Canadá	Japón	China	Tailandia
Edad	18(78,3)	17(80,9)	50(80,6)	20(62,5)	9(56)	14(87,5)
Fiebre > 39°	23(100)	21(100)	62(100)	32(94)	15(93,7)	14(87)
Artritis	22(95)	21(100)	58(93,5)	27(90)	15(93)	14(87)
Pérdida de peso	ND	14(66)	41(76)	6(50)	11(69)	11(85)
Pericarditis	5(21,8)	7(33,3)	23(37)	5(15)	3(19)	1(6,3)
Hepatomegalia	6(26,1)	8(38)	27(43)	22(65)	7(44)	3(19)
<b>Pleuritis/Neumonía</b>	<b>7(30,4)</b>	<b>9(42,9)</b>	<b>34(54,8)</b>	<b>4(11,8)</b>	<b>3(18,7)</b>	<b>2(12,5)</b>

ND: No disponible

pacientes que desarrollan SDRA se ha informado asociado a coagulación intravascular diseminada y compromiso multiorgánico<sup>10</sup>.

A nuestro paciente se le hizo diagnóstico de AOSD y por los hallazgos radiológicos se le solicitó un TAC de alta resolución de tórax, encontrándose zonas de panal de abejas y vidrio esmerilado en ambas bases, los cuales sumados al hecho que tenía un patrón restrictivo moderado en la espirometría y que todos los exámenes en búsqueda de un proceso infeccioso eran negativos nos obligó a realizar biopsia pulmonar para aclarar el diagnóstico. La biopsia pulmonar por toracoscopia encontró engrosamiento de los septos alveolares y zonas de actividad fibroblástica focal, bandas broncovasculares que presentaban arteriolas con engrosamiento de las capas íntima y muscular con estrechamiento de la luz. Todos estos hallazgos en relación con neumonía intersticial usual (Fig. 3A, 3B).

También se ha descrito compromiso pulmonar intersticial crónico como manifestación más rara de la enfermedad de Still. Este tipo de compromiso fue informado por primera vez por *Corbett et al* en 1983, en una paciente de 23 años que consultó dos años

después del diagnóstico por disnea, tos, infiltrados lobares bibasales y enfermedad restrictiva severa y cuya biopsia evidenció zonas en parche de fibrosis intersticial e inflamación crónica<sup>10</sup>. En el caso de nuestro paciente las manifestaciones pulmonares de su fibrosis pulmonar idiopática se desarrollaron al inicio de la enfermedad. El pronóstico del compromiso pulmonar en general es bueno, sin embargo esto es basado en informes de casos ya que no existen estudios controlados que evalúen esta variable. En el estudio de Pouchot *et al* se describió el curso clínico de 62 pacientes en más de 70 meses de seguimiento: del total de pacientes el 34% tuvo un curso autolimitado, el 24% intermitente y el 36% crónico; aparentemente no hubo incremento en la cantidad de enfermedad pulmonar crónica informada, lo que implica que la neumonitis aguda en la enfermedad de Still raramente progresa a una fase crónica<sup>10</sup>.

## Referencias

1. Bywaters EGL. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 1971; 30: 121-133.
2. Cush, JJ. Adult-Onset Still's Disease. *Bull Rheum Dis* 2000; 49: 1-4.

3. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, Carette S, Decary F, Salusinsky-Sternbach M, et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70: 118-135.
4. Reginato AJ, Schumacher HR, Baker DG, O'Conner CR, Ferreiros. Adult onset Still's disease: experience in 23 patients and literature review with emphasis on organ failure. *Semin Arthritis Rheum* 1987, 17: 39-57.
5. Ohta A, Yamaguchi M, Kaneoka H, Nagayoshi T, Hiida M. Adult Still's disease: review of 228 cases from the literature. *J Rheumatol* 1987; 14: 1139-1146.
6. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T. Preliminary criteria for classification of adult Still' disease. *J Rheumatol* 1992; 19: 424-430.
7. Masson C, Le Loet X, Liote F, Duboist JJ, Boissier MC, Perroux-Goumy L, et al. Comparative study of 6 types of criteria in adult Still's Disease. *J Rheumatol* 1996; 23: 495-497.
8. González-Hernández T, Martín Mola E, Fernández Zamorano A. Serum ferritin can be useful for diagnosis in adult Onset Still's disease. *J Rheumatol* 1989; 163: 412-413.
9. Fautrel B, Le Moel G, Saint-Marcoux B, et al. Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2001; 28: 322.
10. Cheema GS, Quismorio FP. Pulmonary involvement in adult-onset still's disease. *Curr Opin Pulm Med* 1999; 5: 305-309.
11. Cush JJ, Medsger R, Christy WC, et al. Adult onset Still's disease. Clinical course and outcome. *Arthritis Rheum.* 1987; 14: 1139-1146.
12. Mok CC, Lau CS, Wong RWS. Clinical characteristics, treatment, and outcome of adult onset Still's disease in southern Chinese. *J Rheumatol* 1998; 25: 2345-2351.
13. Louthrenoo W, Aramsareewong T, Sukitawut W. Adult onset Still's disease: Clinical Features and outcome in 16 Thai Patients. *J Clin Rheumatol* 2001; 7: 301-307.
14. Hirohata S, Kamoshita H, Taketani T. Adult Still's Diseases Complicated with Adult Respiratory distress Syndrome. *Arch Intern Med* 1986; 146: 240-241.