

# Desarrollo secuencial de enfermedad de Still del adulto, polimiositis anti Jo-1 positivo, y síndrome antifosfolipídico

José A. Cadena<sup>1</sup>, Luis Aurelio Díaz Caballero<sup>2</sup>, José Fernando Camargo<sup>3</sup>,  
Juan-Manuel Anaya<sup>4</sup>

## Resumen

Una mujer de 40 años consultó con un síndrome de sobreposición consistente en una enfermedad de Still del adulto, seguida de una miositis con anticuerpos anti Jo-1 y complicada finalmente por un síndrome antifosfolipídico. Se descartaron una artritis reumatoide y un lupus eritematoso sistémico durante el seguimiento. Este es el primer caso reportado en la literatura de un síndrome de sobreposición con las características mencionadas. Se discuten la posible asociación entre estas enfermedades y su perfil inmunológico.

**Palabras clave:** Síndrome antifosfolípido, enfermedad de Still del adulto, miositis con anticuerpos anti-Jo 1, polimiositis, síndrome de sobreposición.

## Summary

A 40 year old woman presented a rare overlap syndrome of adult onset Still disease, followed by anti-Jo-1 antibodies positive myositis and ultimately, complicated by an antiphospholipid syndrome. Systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis were ruled out. We discuss the possible asso-

ciation between these entities and their immunological profile.

**Key words:** antiphospholipid syndrome, adult onset Still disease, Jo-1 positive myositis, polymyositis, overlap syndrome.

## Introducción

El sistema inmune normalmente no es activado por los antígenos propios y, en consecuencia, las respuestas autoinmunes "normales" aunque posibles, no desencadenan manifestaciones clínicas patológicas. La autoinmunidad es un fenómeno fisiológico mientras que la enfermedad autoinmune es un fenómeno patológico. Esta teoría fue postulada hace más de 50 años pero aún sigue causando controversia. La tolerancia inmune se desarrolla a dos niveles. El "nivel superior", o la tolerancia central, se desarrolla en la etapa fetal de la vida, y el "nivel inferior", o la tolerancia periférica, se desarrolla en el período postnatal como un sistema de refuerzo. Una falla de la tolerancia central crea una susceptibilidad al desarrollo de las enfermedades autoinmunes y una tolerancia periférica defectuosa lleva a las manifestaciones clínicas de las mismas. Las enfermedades autoinmunes pueden ser definidas como síndromes clínicos causados por la pérdida de tolerancia inmune, y son caracterizadas por la activación de las células B y/o T, generando una patología, en ausen-

1. Médico Investigador, Unidad de Reumatología, Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB), Medellín.
2. Residente de Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana, y Rotante, Unidad de Reumatología, CIB.
3. Médico Interno, Convenio Universidad de Boyaca-CIB.
4. Juan-Manuel Anaya, Jefe, Unidad de Reumatología, CIB, Profesor Titular, Facultad de Medicina, Clínica Universitaria Bolivariana, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

Enviado para publicación: Febrero 10 de 2003  
Aceptado en forma revisada: Mayo 14 de 2003

cia de una infección u otra causa discernible<sup>1</sup>. Sin embargo, su etiología exacta es aún desconocida y no es claro si las enfermedades autoinmunes reumatológicas son entidades independientes unas de las otras o son manifestaciones diferentes de un mismo desorden primario.

La enfermedad de Still del adulto (ESA) es un desorden reumatológico caracterizado por la tríada de fiebre elevada, brote cutáneo, color salmón evanescente y artritis o artralgiás. Se asocia además a niveles séricos elevados de ferritina y a una leucocitosis neutrofílica<sup>2</sup>. La polimiositis es una enfermedad inflamatoria caracterizada por la presencia de debilidad muscular proximal, elevación de la creatina fosfoquinasa (CPK), y cambios electromiográficos y patológicos compatibles con una miopatía inflamatoria<sup>3</sup>. Se asocia con la presencia de múltiples autoanticuerpos, principalmente dirigidos contra las aminoacil-tRNA sintetasas, siendo los anticuerpos anti Jo-1 los más específicos<sup>4</sup>.

El síndrome antifosfolipídico (SAF) es una enfermedad que se caracteriza por la aparición espontánea de fenómenos trombóticos, pérdidas fetales recurrentes y la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos (anticoagulante lúpico o anticardiolipina)<sup>5, 6</sup>. El SAF puede asociarse a otras enfermedades autoinmunes (SAF secundario) o aparecer como una patología aislada (SAF primario)<sup>5, 6</sup>.

La asociación entre el SAF y la miositis ha sido descrita aunque es poco común<sup>7</sup>. El SAF puede asociarse con múltiples enfermedades autoinmunes haciendo parte de síndromes de sobreposición<sup>7</sup>. La miositis es rara en los pacientes con ESA aunque han sido reportados algunos casos aislados<sup>8, 9</sup>. La asociación entre la ESA, SAF y la polimiositis es extremadamente rara. En este artículo reportamos una paciente con estas características y discutimos las relaciones entre estas enfermedades autoinmunes.

### Presentación del caso

Una mujer de 40 años consultó a la Unidad de Reumatología al inicio del año 1997, por una poliartritis simétrica no erosiva que se acompañaba de fiebre y un brote cutáneo color salmón evanescente que comprometía tronco, abdomen y regiones proximales de los brazos. Se realizaron estudios de laboratorio completos y se encontró una leucocitosis neutrofílica con altos

niveles de ferritina (1.297 mg/ml) y pruebas de función renal y hepática dentro de límites normales. El factor reumatoide (FR), los anticuerpos anti-tiroglobulina, los anticuerpos antimicrosomales y los anticuerpos antinucleares fueron negativos. Con base en estos datos, la paciente fue diagnosticada con una ESA y fue manejada secuencialmente con esteroides antiinflamatorios no esteroideos (AINES), metotrexate, azatioprina y ciclosporina con una mejoría final del 80% (basada en el índice articular, la escala análoga visual del dolor y la evaluación del paciente y del médico). También padecía de hipotiroidismo, que fue manejado con levotiroxina en dosis variables. La paciente no tenía historia familiar de enfermedades autoinmunes.

En febrero del 2001, la paciente se presentó con un cuadro de debilidad muscular proximal, en la cintura escapular y pélvica, con un examen neurológico normal. Se sospechó la presencia de miositis y después de un estudio completo se confirmó el diagnóstico. Se le realizó una biopsia muscular del brazo derecho en la cual se observó un infiltrado linfo-plasmocítico perivascular y en el perimicio, atrofia perifascicular con cambios fibróticos e infiltrados de las mismas características. Los niveles séricos de CPK (Dry Chemistry, Jhonson & Jhonson, USA) estaban por encima de los valores normales (4.142 u/ml), la tasa de sedimentación globular estaba elevada (107 mm/h) y la electromiografía mostraba inestabilidad de membranas musculares, potenciales de membrana polifásicos y de corta duración con un patrón de reclutamiento temprano. Además, se encontraron altos niveles de anticuerpos anti Jo-1 (INOVA Diagnostics, Inc, San Diego, CA) aunque los ANA seguían siendo negativos. Se le inició metilprednisolona 16 mg bid VO y pulsos mensuales de ciclofosfamida venosos a 0.7 g/m<sup>2</sup>.

Durante una consulta posterior de control se observó un marcado livedo reticularis (*de novo*) en sus brazos y piernas. Se le ordenaron anticuerpos antifosfolipídicos y se encontró un nivel de anticuerpos anti-cardiolipina tipo Ig G de 62 GPL (valor normal: 0- 12 GPL, INOVA Diagnostics, Inc, San Diego, CA). El anticoagulante lúpico fue negativo. La paciente no tenía historia de abortos ni de fenómenos trombóticos por lo cual se le prescribió aspirina 100 mg diarios, con carácter profiláctico. La paciente siguió siendo evaluada regularmente, durante los meses siguientes. En abril del 2001 desarrolló una trombosis de la vena poplítea confirma-

da por eco Duplex por lo cual se le inició warfarina elevando el INR a 3 veces el control. La evaluación por medio del laboratorio fue guiada por la evolución clínica de la paciente. Su evolución clínica fue tórpida. En los meses siguientes desarrolló una osteoporosis fracturaria y su estado de salud y calidad de vida empeoraron significativamente. La paciente falleció por tromboembolismo masivo luego de un procedimiento de vertebroplastia.

## Discusión

Reportamos un síndrome de sobreposición raro de una ESA, miositis con anticuerpos anti Jo-1, complicada con un SAF en una mujer de edad media. En este caso, la paciente presentó múltiples enfermedades reumatológicas que aparecieron secuencialmente desde que se realizó el primer diagnóstico. Fue estudiada y se le descartó la presencia de lupus eritematoso sistémico (LES). Su ESA tuvo una presentación clásica y no se asoció con la presencia de ANA ni de FR.

La epidemiología de estas enfermedades es muy similar. La ESA se presenta usualmente en mujeres menores de 35 años y la polimiositis es más común en la cuarta década de la vida<sup>2, 10</sup>. El SAF es una enfermedad que produce el primer evento trombótico en la cuarta década de la vida. Es importante subrayar la edad y el sexo de la paciente debido a la relación entre las enfermedades autoinmunes y las mujeres en edad reproductiva.

La paciente padecía de hipotiroidismo pero su etiología no era clara. A pesar de la presencia de múltiples enfermedades reumatológicas, nuestra paciente no presentó bocio y los anticuerpos antitiroglobulina y antimicrosomales fueron negativos, por lo cual no encontramos evidencia clara del origen autoinmune de su hipotiroidismo.

La polimiositis se asocia con la presencia de múltiples autoanticuerpos como los ANA, anticuerpos anticitoplasmáticos y antitransferasa. Con excepción del desorden inducido por drogas, su etiología es casi siempre indeterminada. Esto puede explicar su asociación con múltiples enfermedades autoinmunes como el LES, la artritis reumatoide y la esclerodermia<sup>10</sup>. En el caso descrito en este informe, la presentación fue típica de una polimiositis aunque las manifestaciones cutáneas asociadas a este desorden estuvieron ausentes. La

miositis con presencia de anticuerpos anti Jo-1 ha sido asociada con la presencia de poliartritis pero usualmente ésta es autolimitada y desaparece en semanas<sup>10</sup>. En el presente caso, la artritis no se asoció con la actividad de la polimiositis ni sus recaídas y estuvo presente por más de 5 años.

El SAF, en este caso, pudo haber sido secundario la polimiositis, ya que la ESA no suele asociarse con el desarrollo de autoanticuerpos<sup>2</sup>. Por otro lado, en la polimiositis los anticuerpos anti Jo-1 han sido correlacionados con el compromiso articular y pulmonar<sup>10</sup>. Es posible que, de acuerdo con lo anterior, estuviéramos frente a un SAF que se originó como complicación de la polimiositis. No obstante, la asociación entre ambas entidades es rara.

La relación entre la polimiositis y las clásicas mialgias y miositis producidas por la ESA es también imprecisa. Estos desórdenes tienen unas características patológicas similares, pero el desarrollo de polimiositis en pacientes con la ESA es excepcional<sup>2, 9</sup>. Las mialgias son comunes en el cuadro clínico de la ESA, llegando a presentarse hasta en el 65% de los pacientes en algunas series<sup>2</sup>. Es posible que esta asociación sea producto del azar debido al escaso número de reportes similares.

Las enfermedades autoinmunes pueden tener presentaciones leves, subclínicas o severas. Diferentes personas pueden presentar síntomas y fenómenos inmunológicos parecidos a pesar de no padecer de la misma enfermedad, sugiriendo que las enfermedades autoinmunes pueden representar una expresión diferente de procesos patológicos similares, lo cual despierta inquietudes taxonómicas. Como la causa última de estas enfermedades permanece oscura, la coexistencia de las características sobrepuestas es, aún hoy, motivo de elucubraciones inexactas.

## Referencias

1. Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Eng J Med* 2001; 345: 340-350.
2. Pouche J, Kahn MF, Vinceneux P. Maladie de Still de l'adulte. En: Kahan MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC, editores. *Maladies et syndromes systémiques*, Paris (France): Flammarion Médecine-Sciences; 2000. pp. 449-468.
3. Targoff IN, Miller FW, Medsger TA Jr, et al. Classification criteria for the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 1997; 9: 527-535.

4. Targoff IN. Update on myositis-specific and myositis associated autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: B129-133.
5. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309-1311.
6. Khamashta MA. Hughes syndrome, antiphospholipid syndrome. London: Springer-Verlag: 2000.
7. Sherer Y, Livneh A, Levy Y, et al. Dermatomyositis and polymyositis associated with the antiphospholipid syndrome-a novel overlap syndrome. *Lupus* 2000; 9: 42-46.
8. Moreno-Alvarez MJ, Citera G, Maldonado-Cocco JA et al. Adult Still's disease and inflammatory myositis. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 659-661.
9. Barbadillo C, Cuende E, Mazzucchelli R, et al. Still's disease in adults and polymyositis. An infrequent association. *Med Clin (Barc)* 1992; 99: 382-383.
10. Chérin P, Herson S. Myopathies inflammatoires (polymyosites, dermatomyosites), En: Kahan MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC, editores. *Maladies et syndromes systémiques*. Paris (France): Flammarion Médecine-Sciences; 2000. pp. 597-606.