

## Valor de la ferritina sérica para el diagnóstico de la enfermedad de Still del adulto

### Value of serum ferritin for the diagnosis of adult Still's disease

Jorge Luis León Álvarez<sup>I</sup>; Nelson Roselló Silva<sup>II</sup>; Luis Alberto Ochoa Montes<sup>III</sup>; Alfonso Vásquez Biset<sup>IV</sup>; Norlan Barbón Fellové<sup>V</sup>; Carlos Douglas Álvarez<sup>VI</sup>

<sup>I</sup>Especialista de I Grado en Medicina Interna. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", La Habana, Cuba.

<sup>II</sup> Especialista de I Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", La Habana, Cuba.

<sup>III</sup> Especialista de I Grado en Medicina Interna. Profesor Asistente. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", La Habana, Cuba.

<sup>IV</sup> Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Residente de Gastroenterología. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", La Habana, Cuba.

<sup>V</sup>Residente de Medicina Interna. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", La Habana, Cuba.

<sup>VI</sup> Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Residente de Cardiología. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

La enfermedad de Still del adulto es una enfermedad inflamatoria sistémica de etología desconocida, de rara presentación; se caracteriza por fiebre alta, artritis, leucocitosis neutrofílica y exantema evanescente. Los valores de ferritina sérica por encima de 3 000 ng/mL son de gran valor para establecer el diagnóstico. Se reportó un paciente de 25 años de edad con enfermedad de Still del adulto quien presentó fiebre prolongada, rash dérmico, odinofagia y artritis. Se realizaron exámenes complementarios mediante los que se demostró la existencia de leucocitosis, hipertransaminemia, ferritina sérica muy elevada, anticuerpos antinucleares y factor reumatoideo negativos. Se administró indometacina con la cual se eliminaron los síntomas. Se concluyó que los niveles de ferritina sérica elevados son de valor para el diagnóstico de enfermedad de Still del adulto activa y su disminución se correlaciona con la evolución favorable del cuadro clínico.

**Palabras clave:** Still del adulto, ferritina sérica, factor reumatoide, antiinflamatorios no esteroideos, prednisona.

---

## **ABSTRACT**

Adult Still's disease is a rare systemic inflammatory disease of unknown etiology. It is characterized by high fever, arthritis, neutrophilic leukocytosis and evanescent exanthema. The values of serum ferritin over 3 000 ng/mL are very useful to establish the diagnosis. A 25-year-old patient with adult Still's disease that presented prolonged fever, rash, odinophagia and arthritis was presented. The existence of leukocytosis, hypertransaminemia, very elevated serum ferritin, antinuclear antibodies and negative rheumatoid factors was confirmed by complementary tests. The symptoms disappeared on administering indomethacin. It was concluded that the high levels of serum ferritin have a great value to diagnose active adult Still's disease and that its reduction is correlated with the favorable evolution of the clinical picture.

**Key words:** Adult Still's disease, serum ferritin, rheumatoid factor, non-steroidal antiinflammatories, prednisone.

---

## **INTRODUCCIÓN**

La enfermedad de Still del adulto (ESA), variante de la forma juvenil de artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria sistémica, de etiología desconocida y presentación rara (0,16 casos por 100 000 hab/año), caracterizada por fiebre alta, artritis, leucocitosis neutrofilica y exantema evanescente. Los valores de ferritina sérica por encima de 3 000 ng/mL (normal < 400 ng/mL) son de especial valor para establecer el diagnóstico. Esta entidad clínica fue mejor reconocida después de la descripción de *Bywaters* y del reporte de los criterios de clasificación propuestos por *Yamaguchi* y otros.<sup>1,2</sup> La ESA debe ser reconocida como posibilidad diagnóstica cuando tenemos un paciente con fiebre, rash y artritis, más aún si tiene dolor faríngeo e hiperferritinemia. Ocasionalmente, la ESA se presenta como fiebre de origen desconocido.<sup>3</sup> El propósito de este reporte es destacar el papel de la ferritina sérica como un importante marcador biológico en el soporte diagnóstico, valoración y seguimiento de actividad de la ESA.

### **Resumen de historia clínica**

Paciente varón de 25 años de edad, natural de Ciudad de La Habana, trabajador de mantenimiento quien ingresó el 15 de abril de 2008 hasta el 28 de abril de 2008, con antecedentes de buena salud. Comienza a presentar fiebre de 40 ° C y odinofagia desde un mes antes del ingreso. La fiebre se presentaba en cualquier horario del día, con varios picos febriles y acompañada de escalofríos, dolores musculares referidos a las 4 extremidades, artralgias y artritis de rodillas, tobillos y metacarpofalángicas, con gran toma del estado general, astenia, anorexia y pérdida de 10 kg de peso corporal.

Refirió tener tos húmeda no productiva, falta de aire al incorporarse del lecho e íctero fugaz de 2 sem de evolución. Estuvo ingresado previamente en otro hospital donde le diagnostican pericarditis y, a pesar de los tratamientos impuestos con múltiples antibióticos (cefazolina, ceftriaxone, amikacina, vancomicina y meropén), continúa con la fiebre por lo que es remitido a este hospital.

### **Examen físico**

Peso: 68 kg; talla: 181 cm; palidez cutáneo mucosa, con ligero subíctero; exantema macular en tórax y espalda; región axilar: adenopatía pequeña de 0,5 cm móvil, no adherida a planos profundos, blanda, no dolorosa.

Cuello: adenopatías de 0,5 cm en ambas cadenas posteriores.

Aparato respiratorio: murmullo vesicular disminuido en ambas bases pulmonares donde se auscultan estertores subcrepitantes, FR 24/min.

Aparato cardiovascular: Ruidos cardíacos rítmicos de buen tono, no soplos; FC: 92/min; PA: 110/60 mmHg.

Orofaringe: enrojecida.

### **Exámenes complementarios**

Hemoglobina: 94 g/L; hematócrito: 0,29; leucocitos:  $16,6 \times 10^9/L$ ; granulocitos: 70 %; linfocitos: 23,4 %; monolitos: 6,6 %; velocidad de sedimentación globular: 87 mm/h; glucemia: 4,65 mmol/L; creatinina: 75  $\mu\text{mol/L}$ ; ALAT: 109  $\mu\text{L}$ ; ASAT: 159  $\mu\text{L}$ ; bilirrubina total: 26  $\mu\text{mol/L}$ ; GGT: 157  $\mu\text{L}$ ; proteínas totales: 79 g/L; albúmina: 23,1 g/L; uratos: 215  $\mu\text{mol/L}$ ; colesterolos: 3,95 mmol/L; triglicéridos: 2,86 mmol/L; IGG: 28,35 g/L; IG: 2,02 g/L; IGM: 1,72 g/L; C<sub>3</sub>: 1,114 g/L; C<sub>4</sub>: 0,265 g/L; inmunocomplejos circulantes: 0,099 udo; amilasa: 116,6  $\mu\text{L}$ ; cituria: normal; LDH: 442  $\mu\text{L}$ ; CK: 42  $\mu\text{L}$ ; coagulograma: normal; gasometría arterial: normal; serología VDRL: no reactiva; serología HIV: negativa; AgHbs: no reactivo; VHC: negativo; 3 hemocultivos: negativos; 1 urocultivo: negativo; 1 coprocultivo: negativo; ANA: negativo; factor reumatoideo: negativo; ferritina sérica: 12274 ng/mL.

Ultrasonido abdominal: normal. Rayos x de senos perinasales: normal. Rayos x de tórax: derrame pleural bilateral de pequeña cuantía, ligera cardiomegalia, sin otras alteraciones.

Electrocardiograma: normal.

Ecocardiograma: derrame pericárdico laminar posterior de 2 mm, sin dilatación de cavidades, no aumento de la masa pericárdica, no vegetaciones valvulares.

Medulograma: médula íntegra, no infiltrada.

Medulocultivo: negativo. Biopsia de cresta ilíaca; médula ósea hiper celular. Presencia de las 3 series. Hiperplasia eritrocitaria. Cambios megaloblásticos, aumento de histiocitos. No infiltración tumoral. Laparoscopia: normal. Biopsia

hepática: hepatitis reactiva inespecífica. TAC de tórax: cardiomegalia con ligero engrosamiento pericárdico, hay derrame pleural bilateral, no se definen masas tumorales.

Ingresado en sala se constató la presencia diaria de fiebre de 38 °C sin escalofríos, con artralgias y las lesiones en piel ya descritas. Al recibir el resultado de la ferritina sérica se impuso tratamiento con indometacina (75 mg diarios); inmediatamente desapareció la fiebre y hubo evidente mejoría del estado general. Se mantuvo hospitalizado una semana más, no reapareció la fiebre y se dio alta hospitalaria con tratamiento de indometacina y prednisona, 30 mg diarios. Acude a su primera consulta 15 d después del alta con evidente mejoría: desapareció la fiebre, el examen físico fue negativo y el peso corporal de 75 kg.

Los resultados de los nuevos exámenes complementarios fueron: hemoglobina: 105 g/L; hematócrito: 034; leucocitos:  $13,2 \times 10^9$  /L; velocidad de sedimentación globular: 47 mm/h; ALAT: 33  $\mu$ /L; ASAT: 30  $\mu$ /L; FAL: 228  $\mu$ /L; LDH: 266  $\mu$ /L y ferritina sérica: 1074 ng/mL. La segunda consulta es un mes después del alta hospitalaria y refiere estar totalmente asintomático, el examen físico resulta negativo, el peso ha ascendido a 78 kg y los exámenes complementarios mejoraron sus cifras, hemoglobina: 119 g/L; hematócrito: 038; leucocitos:  $10,7 \times 10^9$  /L; velocidad de sedimentación globular: 11 mm/h; ALAT: 28  $\mu$ /L; ASAT: 28  $\mu$ /L; y ferritina sérica: 295,3 ng/mL.

## COMENTARIOS

Cuando en 1897 *George Still* describió la artritis reumatoide en pacientes jóvenes no mencionó el compromiso dérmico en sus observaciones. Este criterio fue considerado por *Bywaters* (1971) en su clásico reporte de 17 adultos con cuadro clínico idéntico a la enfermedad de Still en niños.<sup>4</sup> Aunque hasta la fecha no existen criterios diagnósticos validados para ser usados en todo el mundo, se han hecho esfuerzos para ello. Un intento realizado por el Colegio Americano de Reumatología en 1987 incluía criterios que necesariamente deben estar presentes:

1. Fiebre = 39 °C.
2. Artralgias y/o artritis.
3. Factor reumatoideo < 1/80.
4. Anticuerpos antinucleares < 1/100.
5. Criterios que debían cumplirse al menos en número de 2; leucocitosis > 15 000/mm<sup>3</sup>, rash cutáneo, pleuritis o pericarditis, hepatomegalia, esplenomegalia o adenopatía generalizada.<sup>1,5</sup> *Yamaguchi* y otros, en 1992, diseñaron los criterios de clasificación para la ESA.<sup>2</sup>

### **Criterios diagnósticos de la enfermedad de Still del adulto, según Yamaguchi**

#### **Criterios mayores**

1. Fiebre = 39 °C por una semana o más.
2. Artralgia o artritis por 2 sem o más.
3. Exantema macular o maculopapular evanescente.
4. Leucocitosis = 10 000 /mmc, incluyendo el 80 % o más de segmentados.

### **Criterios menores**

1. Dolor de garganta.
2. Linfadenopatía.
3. Hepatomegalia o esplenomegalia.
4. Disfunción hepática (incremento de transaminasas y/o lactato deshidrogenasa).
5. Factor reumatoide y anticuerpos antinucleares negativos.

### **Exclusiones**

1. Infecciones (ej. Sepsis, mononucleosis infecciosa, SIDA).
2. Neoplasia (ej. linfoma).
3. Enfermedades reumáticas (ej. Poliarteritis nudosa, vasculitis diversas).

Para clasificar como ESA, el paciente debe presentar no menos de 5 criterios, 2 de ellos deben ser mayores. Estos criterios tienen una sensibilidad de 96,2 % y una especificidad de 92,1 %. El presente caso cumplió con 8 de los 9 criterios de Yamaguchi, salvo la visceromegalia (hepatomegalia o esplenomegalia).

Este autor, además de lo listado sugiere excluir meningitis virales, SIDA, arteritis de Takayasu, vasculitis por hipersensibilidad y sarcoidosis en razón de evitar el sobrediagnóstico. En este paciente se establecieron los diagnósticos diferenciales con entidades como endocarditis infecciosa, SIDA, mononucleosis infecciosa, lues, fiebre reumática y lupus eritematoso sistémico. Igualmente se descartaron enfermedad proliferativa y mieloproliferativa. En la ESA no existen síntomas patognomónicos ni anomalías de laboratorios específicas, sin embargo, el nivel de la ferritina sérica, un reactante de fase aguda, tiene valor diagnóstico en la ESA activa y su normalización es un indicador útil de éxito terapéutico.<sup>6,7</sup> La ferritina sérica es una proteína abundante en el hígado y el corazón, su principal localización es en el sistema reticuloendotelial, pero se encuentra en todos los tejidos. El nivel sérico refleja la reserva corporal de hierro, tiende a incrementarse en procesos inflamatorios crónicos, neoplasias y enfermedades hepáticas.<sup>7</sup> En general, la ferritina sérica se eleva en 10 veces el valor normal en la ESA activa.<sup>7</sup> *Ohta*, reporta valores tan altos como 20 000 ng/mL; *Van Reeth* 13 450; *Akritidis*, 25 000 ng/mL.<sup>6,8,9</sup> El mecanismo por el cual el nivel de ferritinemia se incrementa en la ESA no ha sido aclarado totalmente. La inflamación, la fiebre y el daño hepatocelular

pueden inducir hiperferritinemia. Recientes evidencias han sugerido que la ferritina sérica puede ser secretada por la célula de Küpffer y la depuración de ferritina puede deberse a un receptor específico de ferritina localizado en el hígado. En la ESA, el número de receptores de ferritina están disminuidos, lo cual ocasiona alteración de la homeostasis de ferritina.<sup>7</sup> *Akritis*, en un grupo pequeño de pacientes de ESA, señala que moderados incrementos de ferritina sérica (1 300 a 3 300 ng/mL) responden bien únicamente a antiinflamatorios no esteroideos, mientras que puede ser necesario adicionar corticosteroides a pacientes con ferritinemias severas (18 000 a 25 000 ng/mL) para obtener una respuesta apropiada.<sup>9</sup> Todo ello traduciría que existen diferentes niveles de actividad de enfermedad expresados por diversos valores de ferritina sérica.<sup>10</sup> Este paciente tenía incrementado el tenor de ferritina en 31 veces (12 224 ng/mL). Es igualmente importante indicar que en otras enfermedades inflamatorias sistémicas como lupus eritematoso sistémico, poliarteritis nudosa, vasculitis diversas y sepsis, la ferritina sérica no alcanza los valores descritos para la ESA.<sup>11</sup> Se concluye que los niveles de ferritina sérica pueden ayudar en el diagnóstico de la ESA y a seleccionar el tipo de tratamiento, es un marcador útil para establecer la actividad de la enfermedad y para monitorizar su evolución clínica así como la eficacia del tratamiento. No obstante, creemos que se necesitan estudios prospectivos y controlados para confirmar estos hallazgos y esbozar la sensibilidad y especificidad de la ferritina sérica en la ESA.<sup>11,12</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ohta A, Yamaguchi T. Adult Still' s disease: a multicenter survey of Japanese patients. *J Reumatol.* 1990;17(8):1058-63.
2. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T. Preliminary criteria for clasifcation of adult Still' s disease. *J Reumatol.* 1992;17:424-30.
3. Arnow P, Flaherty J. Fever os unknown origin. *Lancet.* 1998;32(1):50-6.
4. Reginato A. Adult onset Still' s disease in primer on the rheumatic diseases. 10 ed. Schumacher;1993.p.182-3.
5. Barceló O, Nadal A. Enfermedad de Still del adulto. En: Referencia rápida en reumatología. España:Harcourt Brace;1997.p.7-8.
6. Van Reeth Ch, Le Moel, G, Lasne Y. Serum ferritine and isoferritins are tools for diagnosis of active Still's. *J Reumatol.* 1994;21(5):890-5.
7. Mock B, Hein G, Stein G. Still's syndrome in the adult. A report of 8 cases with special reference to diagnostic value of ferritn. *Med Klim.* 1997;92(9):515-20.
8. Ohta T, Higashi S, Suzuki H. Increased serum ferritin levels in adult Still's disease. *Lancet.* 1987;1:562-3.
9. Akritidis N, Giannakakis Y, Giouglis T. Ferritin levels and response to treatment in patients with adult Still's disease. *J Reumatol.* 1996;23(1):201-2.
10. Akritidis N, Giannakakis Y, Sakkas L. Very high serum ferritin levels in adult onset Still's disease. *Br J Rheumatol.* 1997;36(5):608-9.
11. Koduri P, Shah P, Goyal V. Elevated serum ferritin levels: associated diseases and clnical significance. *Am J Med.* 1996;101(1):121-2.

12. Masson Ch, Le Loeth X, Liote F. Adult Still's disease. Management, outcome, and prognostic factors. Rev Rheum. 1995;62(11):758-65.

Recibido: 9 de junio de 2008.

Aprobado: 28 de agosto de 2008.

Dr. *Jorge Luis León Álvarez*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras" San Lázaro No. 701 entre Belascoaín y Marqués González, Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba. E-mail. [jorge.leon@infomed.sld.cu](mailto:jorge.leon@infomed.sld.cu)