

# Enfermedad de Still del Adulto. Revisión de la Literatura

## Adult Still's Disease. Literature Review

Ivan Ilescas-Martínez<sup>a</sup>, María Teresa Hernández-Martínez<sup>b</sup>, Andrea Luis-Reyes<sup>c</sup>

### Resumen

La enfermedad de Still, es una enfermedad sistémica de etiología desconocida, la cual tiene como principales características picos febriles, lesiones dermatológicas color salmón, artritis, odinofagia, hepatoesplenomegalia y en ciertos casos linfadenopatías. Algunos pacientes pueden presentar compromiso ocular, pulmonar, cardíaco, renal y del sistema nervioso. El diagnóstico se basa en datos clínicos y paraclínicos, los cuales, se han agrupado como criterios diagnósticos, propuestos en ocho diferentes escalas diagnósticas. Actualmente, el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de esta enfermedad ha sido posible gracias a los avances en el esclarecimiento de la fisiopatología, pero no se encuentran grandes series de estudios que apoyen o rechacen su uso en la práctica clínica, por lo que el pilar fundamental del tratamiento siguen siendo los corticoesteroides, antiinflamatorios no esteroideos y los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

**Palabras clave:** enfermedad de still, enfermedad de still del adulto, artritis idiopática juvenil sistémica.

### Abstract

Still's disease is a systematic pathology of unknown etiology, which main characteristics are: feverish peaks, salmon-colored dermatological lesions, arthritis, odynophagia, hepatosplenomegaly and in certain cases, lymphadenopathy. In some patients, ocular, pulmonary, cardiac, renal and nervous system involvement can be observed. The diagnosis is based on clinical and para-clinical data. These have been grouped together as diagnostic criteria and at least 8 groups have been proposed so far. Currently, the development of new drugs for the treatment of this pathology has been possible thanks to advances in the clarification of the pathophysiology. However, there are no large series of studies that support or reject its use in clinical practice, so the fundamental pillar treatment continues to be corticosteroids, non-steroidal anti-inflammatories and disease-modifying anti-rheumatic drugs.

**Keywords:** still's disease, adult-onset, juvenile rheumatoid arthritis.

<sup>a</sup> Médico Cirujano, egresado de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma Benito Juárez.

<sup>b</sup> Maestra en Ciencias en Biomedicina y Biotecnología Molecular, egresada de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas de Instituto Politécnico Nacional.

<sup>c</sup> Universidad de la Sierra Sur, Licenciatura en Medicina, Instituto de Investigaciones sobre la Salud Pública. Guillermo Rojas Mijangos s/n, esquina Av. Universidad, Col. Universitaria. CP 70800, Miahuatlan de Porfirio Díaz, Oaxaca, Mexico.

Correspondencia: Ivan Ilescas Martinez  
Correo electrónico: ilescaivan@gmail.com

## Introducción

La Enfermedad de Still del Adulto (ESA), es una afección inflamatoria que presenta síntomas articulares sistémicos típicos de esta enfermedad, los cuales son similares a los observados en la artritis idiopática juvenil pero de forma sistémica. Para 1897, el Dr. Still evaluó 22 niños con artritis en Reino Unido, y denominó este cuadro como "Artritis Reumatoide Juvenil (ARJ)". En el año de 1971, el Dr. Bywaters, realizó una casuística de 14 pacientes con manifestaciones parecidas a la ARJ, como son: rash macular, dolor articular y fiebre elevada; triada que ahora es conocida por ser característica de la ESA<sup>1,2</sup>.

La ESA es una enfermedad rara, se cuentan con pocos datos publicados sobre su incidencia y prevalencia en la población, muestra de ello, es que en la literatura médica mexicana no se cuentan con datos. Sin embargo, en la literatura revisada, se encontró que una revisión Iraní del año 2016, muestra que la prevalencia de la enfermedad es de aproximadamente 1.5 casos por cada 100,000 habitantes, teniendo así mismo, un comportamiento bimodal de la enfermedad, con predisposición por los grupos etarios comprendidos entre los 15-25 años y de los 34-46 años<sup>1</sup>. Otras fuentes bibliográficas reportan que la proporción de pacientes es mayor en el sexo femenino<sup>1,2</sup>.

## Metodología de la búsqueda

Se realizó la búsqueda de artículos en las bases de datos de Pub-Med, Google Scholar, Medline, Scielo y Redalyc, se usó como palabras clave "Enfermedad de Still", "Fisiopatología Enfermedad de Still", "Criterios Diagnósticos Enfermedad de Still", "Tratamiento Enfermedad de Still", "Still's Disease", "Adult Onset Still's Disease" "Pyshiopatology of Still's Disease" y "Treatment's Still Disease". Se incluyeron en la búsqueda artículos en idiomas español e inglés publicados entre el primero de enero de 2000 al primero de enero de 2019. Se analizaron ensayos clínicos alea-

torizados, estudios comparativos, estudios observacionales y de revisión bibliográfica. Se excluyeron cartas al editor, editoriales y estudios en modelos experimentales animales.

## Etiología

### Factores genéticos

Se han publicado algunos estudios de casos y controles donde se reportan asociaciones con varios polimorfismos de antígenos leucocitarios humanos (HLA). Agha et al., en su artículo describe el aumento en la frecuencia del alelo HLA-DR4, en los pacientes con ESA, y que en algunos pacientes se asocia la presencia del HLA-Drw6 con un compromiso articular<sup>3</sup>. En otros estudios se establece una relación entre la presencia de los alelos HLA-B17, HLA-B18, HLA-B35 y HLA-DR2, con la manifestación de esta enfermedad<sup>3</sup>.

### Factores infecciosos

Dentro de los hallazgos fundamentales en el desarrollo de ESA, se encontró que las infecciones tienen un papel relevante en la patogénesis. Se ha observado una relación en cuanto al tiempo del inicio de la enfermedad y la evidencia serológica de infecciones previas, por agentes infecciosos tales como el Parvovirus B19, el Virus de la Rubeola, el Echovirus 7, el virus de Epstein-Barr, el Citomegalovirus, el virus Coxsackie B4, y algunas bacterias como Chlamydia, Yersinia, entre otros. Pero aun con esta asociación, no se ha esclarecido su relación definitiva con el inicio de la enfermedad<sup>4</sup>.

## Fisiopatología

La fisiopatología no está clara. Se han sugerido que varios factores contribuyen a la aparición de la enfermedad, entre los cuales se incluyen genéticos, infecciones virales o bacterianas y desregulación inmune<sup>1,5</sup>. Con los avances

en el conocimiento de la fisiopatología de la ESA, se ha dilucidado un papel importante a cargo de las Interleucinas (IL); sobre todo de IL-1, IL-6, IL-18<sup>6</sup>; así como también, del Factor Estimulante de colonias de Granulocitos y Macrófagos (GM-CSF), el Interferón Gamma (IFN  $\gamma$ ) y el Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF- $\alpha$ )<sup>7</sup>. Estudios recientes han identificado niveles elevados de Fractalquina (CX3CL-1), Interleucina 8 (CXCL-8), Proteína Inducida 10 por Interferón Gamma (CXCL-10)<sup>8</sup>, Proteína Quimiotáctica de Monocitos 1 (CCL2) y Proteína Inflamatoria de Macrófagos Alfa-1 (CCL3)<sup>9</sup> en el suero de pacientes con ESA versus pacientes sanos. En este evento tiene interés primordial CX3CL-1<sup>10</sup>, incluso esta quimiocina podría ser utilizada como marcador de la enfermedad, ya que su elevación en el suero se relaciona con los niveles séricos de Proteína C Reactiva (PCR), Ferritina, IL-18, y Receptor soluble de IL-2 (sIL-2R)<sup>11</sup>. Así también, se ha encontrado que las concentraciones elevadas de CX3CL-1 y Ferritina, se relacionan con el inicio del Síndrome de Activación Macrofágica, por lo que este se puede asociar a la predicción de complicaciones relacionadas con la ESA<sup>12</sup>.

## Presentación Clínica

La ESA, es una enfermedad de tipo inflamatorio sistémica, la cual se acompaña de episodios febriles, odinofagia, manifestaciones cutáneas, artralgias y en algunos casos puede cursar con hepatoesplenomegalia. No obstante, algunos de los pacientes sólo presentan fiebre, por lo que estos, pueden ser diagnosticados, dentro del protocolo de fiebre de origen desconocido<sup>1</sup>. La fiebre en estos pacientes; cursa con características especiales, lo cual en algunos de ellos podrían sugerir encontrarse frente a un caso de ESA; por lo regular es mayor de 39°C, de aparición diaria o dos veces al día, con elevaciones más altas por la tarde o al anochecer y es transitoria<sup>2</sup>. Usualmente es el hallazgo clínico primario, y en varios casos es el motivo principal de búsqueda de atención médica por estos pacientes.

Se ha demostrado que la odinofagia, puede ser una manifestación inicial de la ESA. Otra característica, son las erupciones maculares o maculopapulares de color salmón, y puede acompañarse de prurito. También, se ha reportado en algunos artículos la presencia de otra forma de erupción urticariforme en la superficie del extensor de las extremidades, pápulas o placas liquenoides de color rojo oscuro o marrón, lesiones escamosas, pápulas o placas costrosas, lesiones urticariformes o liquenoides lineales y dermatografismo, por lo que algunos autores sugieren que ante la presencia de criterios de ESA, se debe de realizar biopsia de piel para un análisis minucioso de la enfermedad<sup>13</sup>. Agha et al<sup>1</sup>, reportan que pacientes con ESA, ante cualquier estímulo cutáneo; como una prueba de rasguño; pueden montar una respuesta exagerada de urticaria.

Las artralgias son otros de los síntomas cardinales en la ESA, y lo que reporta la literatura es que un 80-95% de los portadores de ESA, presentan esta sintomatología en algún grado<sup>14</sup>. Debido a la activación macrofágica sostenida y la producción de quimiocinas en algunos pacientes (40% aproximadamente), se ha reportado la presencia de anomalías hepáticas y esplénicas, dando lugar a la afectación del sistema reticuloendotelial, lo cual aunado a la pérdida de peso, pueden resultar en confusiones diagnósticas con algunas neoplasias hematológicas. En algunos pacientes se puede presentar disfunción hepática, la cual suele ser asintomática, pero también, en algunas veces, se puede encontrar hepatitis con citolisis o colestasis grave, o incluso observarse fallo hepático fulminante<sup>2,15</sup>.

Además, de las manifestaciones ya comentadas, se incluyen algunas menos frecuentes pero que pueden orientar al clínico al diagnóstico de ESA, dentro de las cuales se incluyen: urticaria, gangrena digital, angioedema, neumonitis intersticial, empiema bilateral no infeccioso, síndrome de distres respiratorio, bronquiolitis obliterante, miocarditis, disfunción miocárdica, insuficiencia mitral, síndrome hemofagocítico, aplasia de células rojas,

coagulación intravascular diseminada, amiloidosis, síndrome de Kikuchi, entre otras<sup>15</sup>.

El curso clínico de esta enfermedad se divide en tres grandes patrones, los cuales tienen diferentes implicaciones pronósticas:

- Patrón limitado o monofásico: Este está caracterizado por un episodio simple de enfermedad con síntomas sistémicos tales como fiebre, exantema, serositis y organomegalia. El cuadro remite en una media de 9 meses, el pronóstico es favorable y presentan escasas complicaciones graves de la enfermedad o del tratamiento.
- Patrón intermitente o sistémico policlínico: Este patrón está caracterizado por episodios frecuentes de la enfermedad con o sin síntomas articulares, estos episodios son menos severos y pueden pasar años entre uno y otro.
- Patrón crónico articular: Se caracteriza por enfermedad activa persistente, dominada por manifestaciones articulares. En

algunos casos la artritis puede ser severa seguida de destrucción articular. En este, el riesgo de cronicidad es proporcional a la concentración de ferritina.

## Diagnóstico

El diagnóstico de esta patología no es fácil, debido a que muchas de las características clínicas y bioquímicas son muy inespecíficas, por lo que regularmente este es un diagnóstico por exclusión, y se debe descartar primero, algunos otros trastornos infecciosos, neoplásicos, alteraciones autoinmunitarias y autoinflamatorias, entre otras<sup>2</sup>. Se han propuesto al menos ocho grupos diferentes de criterios de clasificación y diagnóstico para la ESA, entre ellos los de Yamaguchi, Cush, Fautrel, Calabro y Londino, Medsger, Kahn, Reginatory y Goldman, pero ninguno de ellos es mundialmente aceptado. Sin embargo, todos se basan en las manifestaciones clínico-biológicas más importantes de la ESA (Tabla 1)<sup>14,16,17</sup>.

Tabla 1. Principales rasgos clínicos y biológicos de la ESA.

Rasgos clínicos	Rasgos biológicos
Inicio del cuadro clínico antes de los 35 años de edad	Leucocitosis >10,000 – 15,000 (Predominio neutrofílico >80%)
Posibles episodios similares en la infancia	Velocidad de Eritrosedimentación y Proteína C reactiva elevadas
Fiebre diaria, en picos, con uno o dos picos vespertinos, de al menos 39°C	Alteraciones en las pruebas de función hepática
Artralgias de más de 2 semanas de evolución	Elevación importante de la Ferritina Sérica (>1,000 ng/ml)-
Oligo o poliartritis	Ferritina glicosilada ≤20%
Fusión de carpos, tarsos y/o columna cervical	Factor Reumatoide negativo
Erupción evanescente típica	Anticuerpos antinucleares negativos
Odinofagia intensa	Exclusión de otras enfermedades que puedan simular ESA (infecciones, neoplasias, hematológicas, reumáticas o autoinmunes)
Adenopatías	
Esplenomegalia	
Hepatoesplenomegalia	
Mialgias Dolor abdominal	

Fuente: Adaptada de: Castañeda S, Vicente EF, González-Gay MA (2016).

Los más utilizados son los criterios de Yamaguchi y los de Cush. Yamaguchi et al, 1992, analizaron los datos obtenidos en un estudio multicéntrico que concentró 90 pacientes japoneses y 267 casos controles. Estos criterios fueron validados y reportados como los

criterios más sensibles (96%) y con el grado de mayor especificidad (92%)<sup>18</sup>.

Los criterios que propone Yamaguchi et al y Cush et al<sup>18</sup>, para el diagnóstico de la enfermedad de Still se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Criterios Diagnósticos para ESA.

Criterios de Yamaguchi	Criterios de Cush
<b>Criterios mayores:</b>	<b>Criterios mayores:</b>
Fiebre mayor a 39°C, por más de una semana	Fiebre mayor a 39°C
Artralgia/ Artritis, por más de dos semanas	Artralgias/ Artritis
Rash evanescente	Factor reumatoide <1:80
Leucocitos >10,000	Anticuerpos antinucleares <1:100
Neutrófilos >80%	
<b>Criterios menores:</b>	<b>Criterios menores:</b>
Odinofagia	Leucocitos >15,000
Linfadenopatía	Rash evanescente
Alza de enzimas hepáticas	Pleuritis o pericarditis
Factor reumatoide negativo	Hepatomegalia o esplenomegalia
Anticuerpos antinucleares negativos	Linfadenopatía
<b>Se realiza el diagnóstico con: 5 criterios, de los cuales 2 deben de ser mayores</b>	<b>Se realiza el diagnóstico con: 3 criterios mayores y 2 menores</b>

Fuente: Criterios diagnósticos para Enfermedad de Still del Adulto. Adaptada de Castañeda S, Vicente EF, González-Gay MA (2016).

## Pruebas de laboratorio

Los hallazgos de laboratorio en la ESA, son similares a los observados en otros procesos inflamatorios, siendo las anomalías más comunes: leucocitosis (principalmente de neutrófilos), anemia, ferritina elevada, PCR elevada, velocidad de eritrosedimentación aumentada. En tanto a la hiperferritinemia, se ha encontrado que en algunos pacientes los niveles pueden estar hasta 5 veces o más por encima del límite superior normal, por ejemplo: mayores a 1000 ng/ml (se intuye que esta situación está mediada en gran parte por la liberación de citocinas proinflamatorias). Aunque algunos autores han considerado a la

Ferritina como una herramienta diagnóstica para la ESA, su elevación no es específica, ya que en otras enfermedades se puede observar elevada<sup>1</sup>. Se ha propuesto que los pacientes con ESA tienen niveles bajos de glucosilación de Ferritina, lo cual ha hecho que otros teóricos la propongan como prueba diagnóstica (Ferritina Glucosilada), que si bien es más específica, también es menos sensible, aunado a que su uso no está disponible para la práctica clínica, limita su disponibilidad de uso, por lo cual coinciden muchos autores en que se deberán de realizar más estudios y ensayos que puedan dilucidar su papel en el diagnóstico de la ESA<sup>19</sup>. Aunque al momento no se cuentan con exámenes de laboratorio

específicos para el diagnóstico de esta enfermedad, se siguen desarrollando herramientas que permitan un diagnóstico más preciso. Aun así, se cuenta con herramientas que orientan al diagnóstico, las cuales aunadas a la clínica pueden ser de mayor utilidad.

## Tratamiento

En esta enfermedad, no se cuentan con grandes estudios multicéntricos, prospectivos, aleatorizados y/o doble ciego que comparen los diferentes fármacos disponibles para el tratamiento de la ESA. Por lo que la gran mayoría de tratamientos se basan en series descriptivas de pacientes, estudios retrospectivos o en la experiencia de médicos expertos. Los principales grupos terapéuticos de aplicación para esta enfermedad con base en la literatura siguen siendo los corticoesteroides, los analgésicos no esteroideos y los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; como el metotrexato; estos, aunque no específicos, pero se siguen considerando como los fármacos de primera elección en el tratamiento. Debido al esclarecimiento de la fisiopatología de la enfermedad se han desarrollado medicamentos diana de tipo biológicos los cuales actúan como inmunosupresores selectivos tal como la Anakinra, Infliximab o Etanercept<sup>16</sup>.

### Antiinflamatorios no esteroideos

De acuerdo a la evidencia disponible sobre el tratamiento de la ESA, el uso de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ha hecho que ya no sean considerados como una opción de primera línea en monoterapia, ya que en algunas series se ha reportado que más del 80% de los pacientes con ESA no lograron la remisión con AINEs, e incluso un

20% presentó algún efecto adverso<sup>20</sup>. Aunque se ha mostrado que su uso puede controlar las manifestaciones articulares y sistémicas de la enfermedad este es limitado, e incluso se ha relacionado con el desarrollo de toxicidad hepática severa en algunos casos. Por lo que la tendencia actual es no utilizarlo como tratamiento único y en caso de hacerlo, se deberá considerar menor su duración y en conjunto con corticoesteroides<sup>15</sup>.

### Corticoesteroides

Se sugiere usar Prednisona en dosis de 0.5-1 mg/kg/día, como pauta para el tratamiento inicial de elección en la mayoría de las series de casos reportados. La eficacia de esta se reporta en aproximadamente un 90% presentando mejoría en la resolución de la fiebre, la artritis y las manifestaciones sistémicas comunes de esta enfermedad. Se sugiere mantener una dosis media o alta de esteroides por mínimo 3-4 semanas, de no existir alguna contraindicación. Posteriormente conforme a la mejoría clínica y bioquímica empiece a ceder, se puede iniciar la reducción de la dosis hasta lograr su suspensión o en su defecto mantener una dosis mínima que permita el control de la sintomatología. Algunas series reportan que se necesitará dosis entre 5-7.5 mg/día para evitar recaídas de la enfermedad<sup>15</sup>.

### Bolos intravenosos de corticoesteroides

En algunos casos los pulsos de corticoesteroides han sido empleados, con relativo éxito en pacientes con diagnóstico de ESA, sobre todo en manifestaciones graves, tales como la hepatopatía, síndrome hemofagocítico, taponamiento cardíaco, coagulación intravascular diseminada o alteraciones del sistema nervioso central<sup>15</sup>.

## Fármacos Modificadores de la Enfermedad

### Metrotexato

Se considera un fármaco usado como ahorrador de corticoesteroides, y en algunas series se ha reportado que su uso tiene eficacia sobre aquellos pacientes que han presentado resistencia a estos. Se emplea en dosis y en esquemas similares a los utilizados en pacientes con artritis reumatoide. Su uso ha resultado eficaz hasta en un 85% de los casos, mejorando las manifestaciones clínicas, sintomáticas y bioquímicas de los pacientes. El uso de metrotexato en pacientes con ESA, ha permitido el uso de dosis mínimas de esteroides e incluso la suspensión de su uso, tras iniciar terapia con este medicamento. En algunos pacientes se ha observado resistencia al tratamiento habitual con los medicamentos antes mencionados, por lo que existen otros grupos y esquemas terapéuticos para estos casos<sup>15</sup>, los cuales se enlistan a continuación:

- Anakinra. Este medicamento se ha ocupado en algunos pacientes con ESA, la serie con mayor número de participantes incluye a 15 enfermos que no respondieron a las primeras líneas de tratamiento convencional, y que algunos de ellos presentaban complicaciones graves e incluso, fueron resistentes al tratamiento con Infliximab. La dosis habitual usada en adultos es de 100 mg/día, aplicada por vía subcutánea. Tras la aplicación de este medicamento se observó mejoría de los pacientes en pocos días, y en casi todos se pudo realizar la reducción efectiva de la dosis de corticoesteroides<sup>16,20</sup>.
- Infliximab. Existen algunos estudios observacionales, de los cuales el más

grande incluyó 15 pacientes, uno fue un estudio prospectivo no comparativo que incluyó 4 pacientes, y algunos reportes de caso que incluyeron casos aislados con enfermedad grave y resistente al tratamiento primario. Se ha empleado con éxito en dosis de 3-5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6 y posteriormente cada 6-8 semanas de acuerdo a la evolución clínica y las necesidades del paciente. En general se aprecia una mejoría notable inicial en las manifestaciones articulares, sistémicas y en los marcadores de la enfermedad<sup>15</sup>. Sin embargo, se ha observado que el tratamiento a base de este medicamento, puede perder eficacia con el paso del tiempo, situación que obliga a abandonarlo, incluso hay pacientes que presentan resistencia a este<sup>15,20</sup>.

- Etanercept. Este medicamento, es un inhibidor del Factor de Necrosis Tumoral (anti-TNF). Se han realizado algunos estudios considerando a éste como pauta para el tratamiento de la ESA, teniéndose como dosis inicial empleada 25 mg dos veces a la semana, y en algunos casos considerando su incremento con el paso del tiempo<sup>15</sup>. La gran mayoría de los pacientes incluidos en estos estudios habían sido tratados previamente sin éxito a otras líneas de tratamiento. Las conclusiones de estos autores fue que los anti-TNF pueden resultar de ayuda en algunos pacientes con ESA refractaria al tratamiento, sin embargo, en la mayoría de estos usuarios la respuesta es solamente parcial, asociándose mayormente con la suspensión del tratamiento<sup>16</sup>.

Se reúnen las líneas de tratamiento y sus especificaciones dentro de la Figura 1.



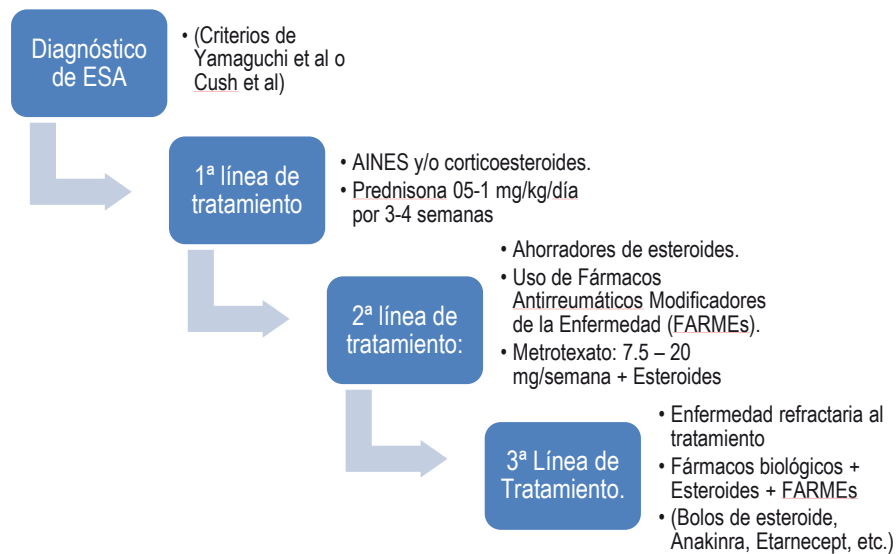


Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la Enfermedad de Still del Adulto.

Fuente: Elaboración propia.

## Conclusiones

La Enfermedad de Still del Adulto, es una enfermedad autoinflamatoria rara caracterizada por fiebre alta, leucocitosis, artralgia y manifestaciones cutáneas. El diagnóstico suele ser poco común, y casi siempre es necesario excluir otras causas que son diagnóstico diferencial de esta enfermedad, tales como infecciones, neoplasias y otras enfermedades reumáticas. Aunque el diagnóstico es fundamentalmente clínico, se han descrito algunos marcadores, tales como la ferritina glicosilada, la cual es un complemento útil para el diagnóstico de la ESA. Dentro de las complicaciones a considerar se incluyen: la hepatitis fulminante, coagulación intravascular diseminada y el síndrome hemofagocítico. El tratamiento incluye diversas dianas terapéuticas, pero el pilar continúa siendo el uso de analgésicos no esteroideos, glucocorticoides y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, derivado de los avances en la dilucidación de la patogénesis de la enfermedad se han desarrollado algunas terapias biológicas como el uso de los bloqueadores del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  y los inhibidores de la interleucina 1 (IL-1).

## Referencias

- [1] Agha-Abbaslou M, Bensaci AM, Dike O, Poznansky MC, Hyat A. Adult-onset still's disease: Still a serious health problem (a case report and literature review). *Am J Case Rep.* 2017;18:119–24.
- [2] Liu Z, Lv X, Tang G. Clinical features and prognosis of adult-onset still's disease: 75 cases from China. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(9):16634–9.
- [3] Hersh AO, Prahalad S. Immunogenetics of juvenile idiopathic arthritis: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015;64:87–92.
- [4] Kadavath S, Efthimiou P. Adult-onset Still's disease-pathogenesis, clinical manifestations, and new treatment options. *Ann Med.* 2015;47(1):6–14.
- [5] Mavragani CP, Spyridakis EG, Koutsilieris M. Adult-onset still's disease: From pathophysiology to targeted therapies. *Int J Inflamm.* 2012;2012:879020. doi: 10.1155/2012/879020.
- [6] Komiya A, Matsui T, Nogi S, Iwata K, Futami H, Takaoka H, et al. Neutrophil CD64 is upregulated in patients with active adult-onset Still's disease.



- Scand J Rheumatol [Internet]. 2012;41(2):156–8. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/03009742.2011.644325>
- [7] Fujii T. Cytokine and immunogenetic profiles in Japanese patients with adult Still's disease. Association with chronic articular disease. *Rheumatology* [Internet]. 2001;40(12):1398–404. Disponible en: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/40.12.1398>
- [8] Chen DY, Chen YM, Lan JL, Lin CC, Chen HH, Hsieh CW. Potential role of Th17 cells in the pathogenesis of adult-onset Still's disease. *Rheumatology* [Internet]. 2010;49(12):2305–12. Disponible en: <http://rheumatology.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/rheumatology/keq284>
- [9] Chen DY, Lan JL, Lin FJ, Hsieh TY, Wen MC. Predominance of Th1 cytokine in peripheral blood and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2004;63(10):1300–6. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1754751&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- [10] Rau M, Schiller M, Krienke S, Heyder P, Lorenz H, Blank N. Clinical manifestations but not cytokine profiles differentiate adult-onset Still's disease and sepsis. *J Rheumatol*. 2010;37(11):2369–76.
- [11] Gopalarathinam R, Orlowsky E, Kesavalu R, Yelaminchili S. Adult Onset Still's Disease: A Review on Diagnostic Workup and Treatment Options. *Case Rep Rheumatol* [Internet]. 2016;2016:1–6. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/crirh/2016/6502373/>
- [12] Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Martinon F, Belot A, Henry T, Steve P. Pathogenesis of adult-onset Still's disease: new insights from the juvenile counterpart. *Immunol Res*. 2014;61(1–2):53–62.
- [13] Díaz P, Parra IH, Benavidez V, Caetano M, Reppel J, Aloise I. Enfermedad de Still del adulto: Diagnóstico a partir de las manifestaciones cutáneas. *Med Cutan Ibero Lat Am*. 2015;43(3):196–8.
- [14] Kikuchi N, Satoh M, Ohtsuka M, Yamamoto T. Persistent pruritic papules and plaques associated with adult-onset Still's disease: Report of six cases. *J Dermatol*. 2014;41(5):407–10.
- [15] Castañeda S, Vicente EF, González-Gay MA. Enfermedad de Still del adulto. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2016;147(5):217–22. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775316300665>
- [16] Castañeda S, Blanco R, González-Gay MA. Adult-onset Still's disease: Advances in the treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2016;30(2):222–38. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521694216300432>
- [17] Sofía A, Avilés V, Elda R, Cobos B, Alejandro A, Rodríguez B, et al. Enfermedad de Still de inicio en el adulto. *Rev Hosp Jua Mex*. 2011;78(3):187-19018.
- [18] Kumar S, Kunhiraman D, Rajam L. Application of the Yamaguchi criteria for classification of "suspected" systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA). *Pediatr Rheumatol* [Internet]. 2012;10(1):40. Disponible en: <http://ped-rheum.biomedcentral.com/articles/10.1186/1546-0096-10-40>
- [19] Mehta B, Efthimiou P. Ferritin in adult-onset still's disease: Just a useful innocent bystander? (*International Journal of Inflammation*). *Int J Inflamm*. 2012;2012(January).
- [20] Gerfaud-Valentin M, Henry T, Séve P. Treatment of adult-onset Still's disease: a review. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;11:33–43. Published 2014 Dec 22. doi:10.2147/TCRM.S64951

**Recibido:** 9 de julio de 2019

**Corregido:** 15 de octubre de 2019

**Aceptado:** 04 de noviembre de 2019

**Conflicto de interés:** No existe conflicto de interés