

Síndrome de activación macrofágica en relación a enfermedad de Still. Una combinación potencialmente mortal

Marc Colomé-Ayats^{ID}, Paula Camila Álvarez-Schlegel, Carlota Mir-Castro^{ID}, Aleix Bonet-Benavente, Javier Ramos-Lázaro^{ID}

Servicio de Medicina Interna, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

Recibido: 08/11/2024

Aceptado: 22/01/2025

En línea: 30/04/2025

Citar como: Colomé-Ayats M, Álvarez-Schlegel PC, Mir-Castro C, Bonet-Benavente A, Ramos-Lázaro J. Síndrome de activación macrofágica en relación a enfermedad de Still. Una combinación potencialmente mortal. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2025 (abril); 10(1): 3-5. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a10n1a2>.

Cite this as: Colomé-Ayats M, Álvarez-Schlegel PC, Mir-Castro C, Bonet-Benavente A, Ramos-Lázaro J. Macrophage activation syndrome in relation to Still's disease. A potentially deadly combination. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2025 (April); 10(1): 3-5. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a10n1a2>.

Autor para correspondencia: Marc Colomé-Ayats. marccolomeayats@gmail.com

Palabras clave

- ▷ enfermedad de Still
- ▷ síndrome de activación macrofágica
- ▷ hiperferritinemia

Resumen

La enfermedad de Still es una enfermedad inflamatoria sistémica, poco frecuente y potencialmente grave al asociarse al síndrome de activación macrofágica. El diagnóstico es de exclusión, precisando de una alta sospecha clínico-analítica y de un despistaje negativo de otras causas probables (infecciosas, malignas o autoinmunes, principalmente). En este contexto, se hace especialmente complicado obtener un diagnóstico preciso para iniciar un tratamiento óptimo y precoz. Describimos un caso de enfermedad de Still, con un probable síndrome de activación macrofágica incipiente.

Keywords

- ▷ Still's disease
- ▷ macrophage activation syndrome
- ▷ hyperferritinemia

Abstract

Still's disease is a rare and potentially serious systemic inflammatory condition associated with macrophage activation syndrome. Diagnosis is by exclusion, requiring a high clinical-analytical suspicion and a negative screening for other probable causes (mainly infectious, malignant or autoimmune). In this context, it is especially difficult to obtain an accurate diagnosis in order to initiate optimal and early treatment. We describe a case of adult-onset Still's disease, with a probable incipient macrophage activation syndrome.

Puntos destacados

- ▷ En un paciente con clínica de fiebre intermitente, lesiones cutáneas evanescentes y adenopatías, hay que sospechar una posible enfermedad de Still, sobre todo si presenta hiperferritinemia significativa.
- ▷ En cualquier paciente con enfermedad de Still hay que prestar atención a la aparición de un síndrome de activación macrofágica.

Enfermedad actual

Explicaba un cuadro de un mes de evolución, que había iniciado con picos febriles diarios (hasta 39,5 °C), acompañados de odinofagia, artralgias y cefalea holocraneal.

Realizó de forma ambulatoria varias pautas de antibióticos y antiinflamatorios no esteroideos con escasa mejoría.

Introducción

La enfermedad de Still supone un reto diagnóstico para los clínicos dada su baja incidencia y sus múltiples presentaciones, que puede conllevar un pronóstico infausto si no se trata de forma precoz¹.

Exploración física

En la exploración destacaba la presencia de lesiones cutáneas maculopapulares eritematosas, no pruriginosas, localizadas en tronco, rodillas y brazos, evanescentes a la defervescencia, y adenopatías laterocervicales e inguinales bilaterales de 1 cm de diámetro, no dolorosas y blandas al tacto.

Caso clínico

Antecedentes

Mujer de 27 años, nacida en Argentina, residente en España desde hacía 2 años, alérgica a penicilinas y con antecedentes patológicos de dos episodios de síndrome mononucleósico durante su adolescencia (sin comprobación serológica) y varias infecciones respiratorias de vías altas.

Pruebas complementarias

En el estudio inicial destacaba citólisis hepática (AST 147 U/L, ALT 133 U/L, LDH 1041 U/L) y elevación de reactantes de fase aguda (PCR 122 mg/dL, VSG 57 mm/h), sin leucocitosis, anemia o plaquetopenia. Se realizó una radiografía de tórax sin alteraciones.

El despistaje infeccioso con aspirado nasofaríngeo para virus, urocultivo, hemocultivos y estudio LCR resultaron negativos, al igual que las serologías solicitadas (virus Epstein-Barr, citomegalovirus, virus hepatitis A-B-C, virus de la inmunodeficiencia humana, lúes, rubéola, toxoplasma, micoplasma, *Coxiella* y *Rickettsia*). El perfil de autoinmunidad (ANA, ANCA, perfil lupus) también resultó negativo.

Asimismo, se realizó un PET-TC (figura 1) que describía múltiples adenopatías hipermetabólicas supra e infradiaphragmáticas y una probable afectación esplénica (tamaño al límite alto de la normalidad).

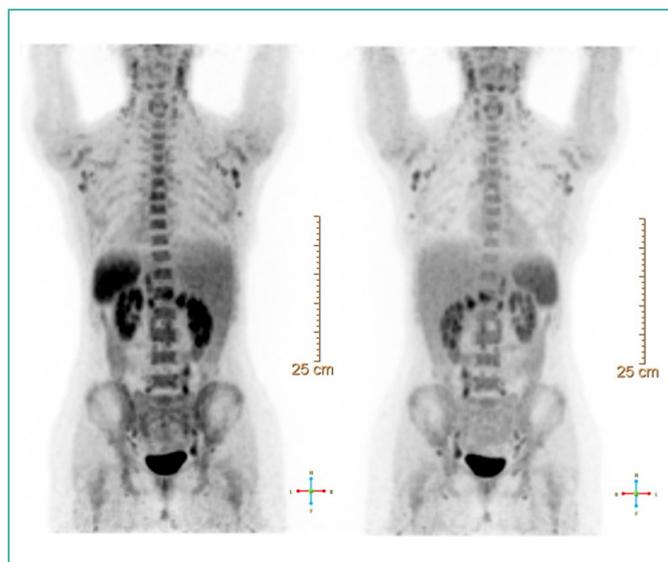


Figura 1. PET-TC: Múltiples adenopatías hipermetabólicas supra e infradiaphragmáticas, altamente sugestivas de afectación por proceso linfoproliferativo como primera opción.

Se amplió el estudio con niveles de ferritina que resultaron severamente elevados (14.000 ug/L), hipertrigliceridemia (298 mg/dL) y poblaciones linfocitarias con estudio dirigido que mostraba un fenotipo activado HLA-DR+ CD38+ (27% CD4 y 41% CD8).

Se completó el estudio con una biopsia ganglionar de adenopatía inguinal derecha que mostraba hiperplasia parafoficular, con estudio molecular e inmunohistoquímico que no sugerían origen linfoproliferativo, y un aspirado de médula ósea con escasa representación para su estudio.

Evolución

Con la clínica y los hallazgos descritos se descartó un proceso infeccioso activo o un síndrome linfoproliferativo (tabla 1) y se orientó como enfermedad de Still (tabla 2). Además, aunque no se obtuvo una muestra histopatológica óptima, los hallazgos analíticos (hiperferritinemia, hipertrigliceridemia, citólisis con elevación de LDH) y el fenotipo linfocítico descrito, en este contexto clínico, hacían probable el diagnóstico de síndrome de activación macrofágica (SAM) incipiente.

Dada la potencial gravedad del cuadro, se administró de forma precoz bolus de metilprednisolona 500 mg/día durante 3 días con posterior descenso progresivo, y se inició anakinra 100 mg/día.

Presentaba una buena evolución clínica, con rápida defervescencia mantenida, sin nueva aparición de lesiones cutáneas, así como el resto de la sintomatología inicial, y analítica, con descenso de reactantes, resolución de la citólisis y descenso de ferritina. En su seguimiento ambulatorio se mantuvo en remisión, con dosis bajas de prednisona a los 3 meses del inicio del tratamiento.

Infecciones	Mononucleosis	Serologías negativas
	Endocarditis	Hemocultivos negativos
	Meningitis	Estudio LCR negativo
	Infección orina	Urocultivo negativo
	COVID / Gripe	Aspirado nasofaríngeo negativo
Neoplasias	Tuberculosis	PET-TC no sugestivo, biopsia sin granulomas
	Leucemia linfática aguda	Frotis sangre periférica normal
Autoinmunes	Síndromes linfoproliferativos	Biopsia ganglionar negativa
	Lupus eritematoso sistémico	ANA negativo
	Vasculitis ANCA	ANCA negativo

Tabla 1. Diagnóstico diferencial. Etiologías descartadas.

Criterios Mayores	Criterios Menores
<ul style="list-style-type: none"> Fiebre > 39 °C, intermitente, > 1 semana Artralgias o artritis > 2 semanas. Rash típico Leucocitos > 10.000/mm³ con > 80% neutrófilos 	<ul style="list-style-type: none"> Odinofagia Linfadenopatía Hepatomegalia o esplenomegalia Alteración función hepática ANA y factor reumatoide negativos.
Criterios de exclusión Infecciones, neoplasias (principalmente linfomas) y otras enfermedades reumáticas (principalmente vasculitis).	

Tabla 2. Criterios clasificatorios de enfermedad de Still del adulto de Yamaguchi⁵. Presencia de 5 o más criterios, de los cuales al menos 2 deben ser mayores.

Diagnóstico

Enfermedad de Still. Síndrome de activación macrofágica incipiente.

Discusión y conclusiones

La enfermedad de Still es una patología autoinflamatoria, considerada minoritaria dada su incidencia (0,16-0,4/100.000) y potencialmente grave o mortal¹⁻³. A lo largo del tiempo, se ha considerado la enfermedad de Still del adulto y la artritis idiopática juvenil dos entidades diferentes dentro de un mismo espectro (con la edad como diferenciación), pero tras las últimas guías de recomendaciones, se consideran la misma enfermedad.

Por lo tanto, nos referimos a ella como enfermedad de Still⁴.

Su etiología específica es desconocida y sus manifestaciones se atribuyen a una respuesta inmune exagerada, asociada a cierta susceptibilidad genética, con probables desencadenantes infecciosos. Se han propuesto múltiples microorganismos potencialmente asociados, principalmente virus como virus Epstein-Barr, citomegalovirus o *coxsielavirus*, así como algunas bacterias, e incluso neoplasias sólidas o hematológicas.

Sin embargo, no se ha definido claramente una relación con un patógeno único, lo que sugiere que también haya un componente ambiental asociado¹.

El curso de esta se puede clasificar en 3 formas diferentes: monocíclica (episodio único seguido de remisión sostenida), policíclica (brotes recurrentes con remisión entre brotes) o crónica (al menos 1 episodio, con síntomas persistentes)¹. Así pues, en nuestra paciente podríamos estar ante un curso policíclico,

ya que los antecedentes referidos orientados como mononucleosis, sin confirmación serológica y sin diagnóstico definitivo hasta el momento, podrían considerarse brotes de la misma enfermedad.

Se caracteriza típicamente por picos febriles que coinciden con una erupción cutánea evanescente descrita como «asalmónada», artralgias, linfadenopatías e hiperferritinemia. En prácticamente todos los casos se requeriría de un estudio amplio para el despistaje de otras etiologías más frecuentes (infecciosas o linfoproliferativas). Aunque se han propuesto varios criterios clasificatorios, los de Yamaguchi en 1992⁵ siguen siendo los que tienen una mayor especificidad (98,2%) y sensibilidad (96,3%), siendo también los más utilizados^{4,5}.

En relación a esta enfermedad, se han descrito múltiples complicaciones asociadas tales como miocarditis, distrés respiratorio, hepatitis fulminante o microangiopatía trombótica, pero la más importante por su frecuencia y mortalidad es el síndrome de activación macrofágica (SAM)^{2,3}. Este es el subtipo de linfocitosis hemofagocítica asociada a enfermedades sistémicas reumatólogicas. Se estima que su prevalencia en pacientes con enfermedad de Still es entre 10-19%, y de estos se estima una mortalidad del 10-20%⁶. Se presenta con fiebre, esplenomegalia y alteraciones analíticas atribuidas a una tormenta de citoquinas (citólisis, citopenias, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia y hiperferritinemia), así como disminución de la actividad *natural killer* (NK), aumento de receptor soluble de la Interleucina-2 (IL-2), o evidencia de hemofagocitos en médula ósea, bazo, hígado o nódulos linfáticos.

Dado que para la confirmación histopatológica y el estudio inmunofenotípico se requiere tiempo y puede ser poco accesible en muchos centros, se han diseñado otros métodos que se aproximan a la evidencia del estado hiperinflamatorio y potencialmente crítico del paciente. En el caso que presentamos, se utilizó la detección de HLA-DR+ CD38+ por citometría de flujo, que de forma indirecta se correlaciona con aumento del receptor soluble de IL-27, por lo que, con la clínica y el resto de hallazgos analíticos descritos, nos hizo decantarnos por un probable SAM. No se obtuvo una muestra anatomopatológica que pudiera confirmar el diagnóstico, pero dada la potencial severidad del cuadro y los indicios referidos, el manejo fue consensuado y administrado, con una buena respuesta inicial.

En cuanto al tratamiento, se estratifica según gravedad. En grados leves se puede controlar con antiinflamatorios no esteroideos. En casos moderados/graves, la mayoría opta por glucocorticoides a dosis altas, junto a ahorradores de corticoides como el metotrexato, o con inhibidores IL-1 (anakinra es el más utilizado). En casos graves con complicaciones como el SAM, se realiza biterapia con *bolus* de metilprednisolona con *tapering* posterior, junto a inhibidores IL-1⁴. El pronóstico varía en función de la severidad; aproximadamente el 20-30% alcanzan una remisión completa. En nuestro caso, probablemente gracias al tratamiento precoz, pese a la ausencia de confirmación histológica de un probable SAM, se consiguió una respuesta clínica rápida y satisfactoria, con la combinación de bolus de metilprednisolona e inicio de anakinra.

Así pues, podemos considerar que la actitud diagnóstica y terapéutica en nuestro caso se adhiere a las guías más recientes, obteniendo resultados satisfactorios. Aun así, sigue siendo de especial relevancia clínica poder tener mecanismos estandarizados de diagnóstico, no invasivos, rápidos y accesibles para la detección del SAM, como podría ser el HLA-DR+ CD38+.

Financiación, conflicto de intereses y consentimiento informado

El presente trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro. Los autores declaran carecer de conflicto de intereses y disponen de la autorización o consentimiento informado de los involucrados en este caso y la identidad de la paciente ha sido mantenida en el anonimato a lo largo del informe.

Bibliografía

1. Giacomelli R, Ruscitti P, Shoenfeld Y. A comprehensive review on adult onset Still's disease. *J Autoimmun.* 2018; 93: 24-36. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.07.018>. (último acceso feb. 2024).
2. Bae CB, Jung JY, Kim HA, Suh CH. Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical features, predictive factors, and prognosis in 21 patients. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94(4): e451. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000451>. (último acceso feb. 2024).
3. Gerfaud-Valentin M, Maucourt-Boulch D, Hot A, Iwaz J, Ninet J, Durieu I, Broussolle C, Sève P. Adult-onset still disease: manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients. *Medicine (Baltimore).* 2014; 93(2): 91-99. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000021>. (último acceso feb. 2024).
4. Fautrel B, Mitrovic S, De Matteis A, Bindoli S, Antón J, Belot A, et al. EULAR/PRoS recommendations for the diagnosis and management of Still's disease, comprising systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis.* 2024; ard-2024-225851. doi: <https://doi.org/10.1136/ard-2024-225851>. (último acceso feb. 2024).
5. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1992; 19(3): 424-30. Accesible en: https://www.jrheum.org/content/jrheum/suppl/2023/04/10/50.5.586.DC4/Yamaguchi_1992_19_424-30.pdf (último acceso feb. 2024).
6. Wang R, Li T, Ye S, Tan W, Zhao C, Li Y, et al. Macrophage activation syndrome associated with adult-onset Still's disease: a multicenter retrospective analysis. *Clin Rheumatol.* 2020; 39(8): 2379-86. doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-020-04949-0> (último acceso feb. 2024).
7. Thinh H Nguyen TH, Deepak Kumar D, Chengyu Prince C, Michael Briones M, Shanmuganathan Chandrakasan S. HLA-DR+ CD38high expression in T-Cells is excellent in quantifying the amplitude of T-Cell activation in a spectrum of hyperinflammatory disorders including HLH. *Blood.* 2022; 140(Suppl. 1): 8329-30. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-170987> (último acceso feb. 2024).