

Infección por SARS-CoV-2 y enfermedad de Still del adulto: un vínculo emergente

Mar Gómez-Martí¹ , Begoña Miquel-Veyrat², José Chordá-Ribelles²

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital de Manises, Valencia, España

²Servicio de Medicina Interna, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

Recibido: 02/04/2025

Aceptado: 24/07/2025

En línea: 31/08/2025

Citar como: Gómez-Martí M, Miquel-Veyrat B, Chordá-Ribelles J. Infección por SARS-CoV-2 y enfermedad de Still del adulto: un vínculo emergente. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2025 (agosto); 10(2): 81-83. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a10n2a13>.

Cite this as: Gómez-Martí M, Miquel-Veyrat B, Chordá-Ribelles J. SARS-CoV-2 infection and adult Still's disease: an emerging association. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2025 (August); 10(2): 81-83. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a10n2a13>.

Autor para correspondencia: Mar Gómez-Martí. margomarti10@gmail.com

Palabras clave

- ▷ enfermedad de Still del adulto
- ▷ síndrome hiperferritinémico
- ▷ SARS-CoV-2

Resumen

Desde el inicio de la pandemia COVID-19 se ha detectado un número creciente de diagnósticos de enfermedades inmunomediadas en pacientes tras una infección aguda por SARS-CoV-2. Presentamos el caso de una mujer de 69 años, con antecedente de infección leve por SARS-CoV-2 reciente, con aparición de fiebre persistente y *rash* cutáneo. Tras descartar causas infecciosas y tumorales, y revisar los criterios de Yamaguchi, se diagnosticó de enfermedad de Still del adulto. La paciente presentó buena evolución clínica tras el inicio de tratamiento con corticosteroides.

Keywords

- ▷ adult-onset Still's disease
- ▷ hyperferritinemic syndrome
- ▷ SARS-CoV-2

Abstract

Since the onset of the COVID-19 pandemic, there has been an increasing number of diagnoses of immune-mediated diseases in patients following acute SARS-CoV-2 infection. We present the case of a 69-year-old woman with a recent history of mild SARS-CoV-2 infection, who developed persistent fever and a cutaneous rash. After ruling out infectious and neoplastic causes and reviewing the Yamaguchi criteria, she was diagnosed with adult-onset Still's disease. The patient showed favourable clinical response following the initiation of corticosteroid treatment.

Puntos destacados

- ▷ La infección por SARS-CoV-2 puede actuar como desencadenante para el debut de la enfermedad de Still del adulto.
- ▷ Ambas entidades comparten una base fisiopatológica común, encuadrándose dentro de los síndromes hiperferritinémicos.

La enfermedad de Still del adulto es una enfermedad inflamatoria poco frecuente, caracterizada por la presencia de fiebre, artritis y *rash* asalmonado no pruriginoso coincidente con los picos febriles, acompañado de una intensa respuesta inflamatoria sistémica. El diagnóstico es de exclusión, lo cual conlleva un retraso diagnóstico en la mayoría de los casos.

Caso clínico

Antecedentes, enfermedad actual y exploración física

Mujer de 69 años con antecedentes de dislipemia y adenocarcinoma de sigma intervenido hace 5 años (libre de enfermedad). Acudió a Urgencias en mayo de 2022 por presentar fiebre elevada de hasta 39 °C, artralgias y odinofagia de 2 semanas de evolución. Además, refería aparición de máculas eritematosas en extremidades superiores, no pruriginosas, coincidentes con los picos febriles, de unas 24 horas de evolución, que habían desaparecido en el momento del ingreso. La paciente negaba otra sintomatología asociada, contacto con animales, picaduras, ni viajes recientes. Como antecedente a destacar, había presentado clínica pseudogripal la semana previa al inicio del cuadro, en re-

Introducción

La etiología de las enfermedades inflamatorias inmunomediadas es, en la mayoría de los casos, desconocida. Varios estudios postulan la necesidad de la combinación de varios factores, incluyendo la predisposición genética y la alteración en la regulación del sistema inmune, así como la necesidad de un desencadenante ambiental. Los virus pueden actuar como desencadenantes ambientales mediante diferentes mecanismos, produciendo una respuesta inmunitaria que, en ocasiones, sobrepasa los mecanismos reguladores del sistema inmune. Algunos de estos virus son ampliamente conocidos, como el virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), virus Chikungunya, parvovirus B19 y familia herpesvirus, entre otros¹.

lación con infección por SARS-CoV-2, con recuperación completa posterior. A la exploración física la paciente se encontraba estable hemodinámicamente, con temperatura de 38 °C, sin focalidad neurológica. La exploración física por aparatos fue normal, excepto a nivel cutáneo, por la presencia de livedo reticular que afectaba predominantemente a tronco y miembros inferiores (MMII) (figura 1).

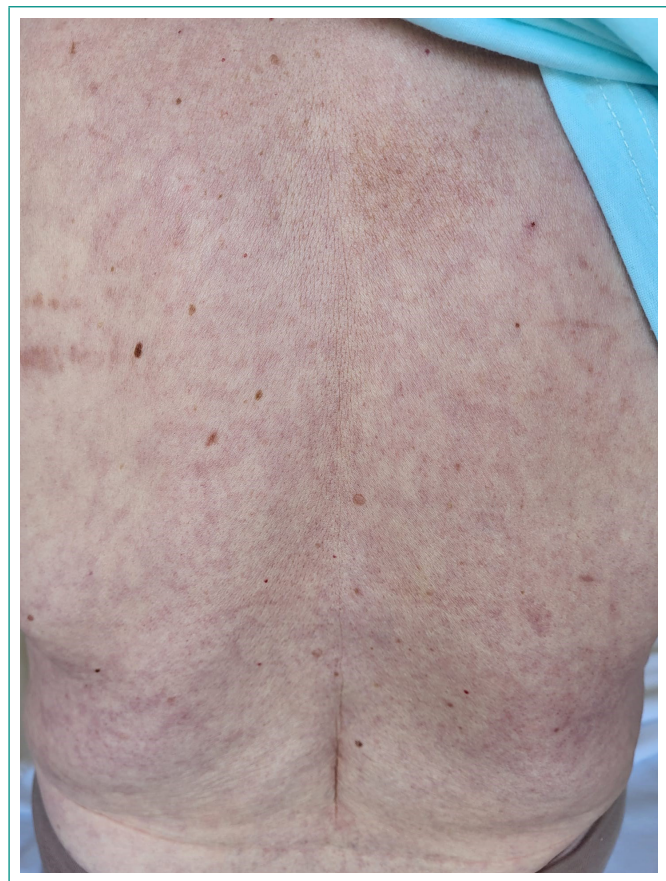


Figura 1. Livedo reticular.

Pruebas complementarias y evolución

La analítica al ingreso mostró una leucocitosis de $24,5 \times 10^9/L$ ($4,5 \times 10^9/L$ - $11 \times 10^9/L$) con predominio de neutrófilos, anemia normocítica, trombocitosis de $500.000/\mu L$ (150.000 - $450.000/\mu L$), proteína C reactiva de $32,2$ mg/dL ($0-1$ mg/dL), ferritina mayor de 11.250 ng/mL (12 - 150 ng/mL) y velocidad de sedimentación globular de 87 mm/h (0 - 20 mm/h). Las hormonas tiroideas, proteinograma, ionograma, función renal y coagulación fueron normales, sin consumo de fibrinógeno. Los niveles de triglicéridos fueron normales. La función hepática mostró leve aumento de transaminasas. La paciente ingresó en el servicio de Medicina Interna. Se inició tratamiento antibiótico de amplio espectro.

Todos los estudios microbiológicos fueron negativos: hemocultivo, urocultivo, antígeno estreptococo en exudado faríngeo, PCR (reacción en cadena de la polimerasa) gripe en exudado nasofaríngeo, serologías de citomegalovirus, virus Epstein-Barr, toxoplasma, parvovirus, IGRA (*interferon gamma release assay*), virus de inmunodeficiencia humana (VIH), VHB y VHC. La PCR SARS-CoV-2 en exudado nasofaríngeo fue positiva en dos ocasiones a ciclos tardíos (ciclo de umbral [Ct] 38 y 39). Los anticuerpos antinucleares (ANA), factor reumatoide, anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado (anti-CCP), anticuerpos anti-mieloperoxidasa y anticuerpos anti-proteinasa 3 fueron negativos y los niveles de complemento normales. Se realizaron radiografía de tórax, tomografía axial computarizada (TAC) cervical y torácico-abdomino-pélvico, con único hallazgo de mioma uterino. La ecocardiografía transtorácica fue normal.

Durante las siguientes dos semanas de ingreso la paciente continuó presentando picos febriles en agujas a pesar de la antibioterapia pautada, por lo que se solicitó una tomografía por emisión de positrones (PET-TAC) que evidenció afectación ganglionar hipermetabólica supra e infra diafragmática y aumento de reactividad homogénea sobre esqueleto y víscera esplénica. Ante la sospecha de síndrome linfoproliferativo se solicitó una biopsia ganglionar escisional, con hallazgos de hiperplasia folicular linfoide y expansión de la zona T paracortical. La inmunohistoquímica no mostró alteraciones fenotípicas sugestivas de linfoma, y el análisis de clonalidad mediante PCR para reordenamiento del gen de inmunoglobulina en linfocitos B y del receptor de células T en linfocitos T no evidenció reordenamientos monoclonales, siendo los resultados compatibles con una linfadenopatía reactiva. La PCR de VEB, CMV, VHS (virus herpes simple) y la tinción Ziehl-Neelsen en la muestra fueron negativas.

Tras descartar causas infecciosas o tumorales que explicaran el cuadro clínico y dado que la paciente cumplía criterios de Yamaguchi para el diagnóstico de enfermedad de Still, se retiró antibioterapia y se inició tratamiento con corticosteroides $0,5$ mg/kg/día, con mejoría progresiva de parámetros inflamatorios y desaparición de la fiebre. Dada la adecuada respuesta clínica, se inició una pauta descendente de corticosteroides durante 3 meses, hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 5 mg de prednisona al día. Durante el seguimiento, la paciente no volvió a presentar brotes, presentando un patrón clínico evolutivo de curso monocíclico.

Diagnóstico

Enfermedad de Still del adulto tras infección por SARS-CoV-2.

Discusión y conclusiones

En diciembre de 2019 se documentaron los primeros casos de la enfermedad por SARS-CoV-2 en Wuhan, China. Desde entonces, la importancia de la respuesta inflamatoria generada por el virus en la morbilidad de la enfermedad ha sido creciente, así como la implicación de mediadores utilizados como dianas terapéuticas en algunas enfermedades inmunomediadas, lo cual hace interesante el estudio de la relación entre ambas entidades².

La respuesta inflamatoria excesiva y mal controlada producida por diversos desencadenantes, entre los que se encuentran los virus, es conocida como tormenta de citoquinas³. En el caso del SARS-CoV-2, la tormenta de citoquinas se caracteriza por una elevada expresión de interleucina-6 (IL) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)⁴. Dada la importancia de esta respuesta inflamatoria en el curso de la enfermedad, se ha considerado a la infección severa por SARS-CoV-2 una entidad del espectro del síndrome hiperferritinémico, junto con la enfermedad de Still del adulto, el síndrome de activación macrofágica, el síndrome antifosfolípido catastrófico o el shock séptico, todos ellos caracterizados por una elevación importante de la ferritina y un estado de hiperinflamación mediado por citoquinas⁵. La enfermedad de Still se caracteriza por una hiperactividad del sistema inmune innato, con hipersecreción de citocinas, siendo las más relevantes la IL-18, IL-1 β , IL-6, TNF- α , interferón gamma (IFN- γ) e IL-8 y determinando estas el fenotipo de la enfermedad. Así, en las formas con un predominio sistémico se encuentra mayor expresión de IL-1 β , IL-6 y de IL-18, siendo las características clínicas y serológicas similares a la tormenta de citoquinas de la enfermedad grave por SARS-CoV-2.

En nuestro caso, la paciente presentó al ingreso una PCR en exudado nasofaríngeo para SARS-CoV-2 positiva, habiendo presentado clínica de infección leve y diagnóstico por PCR la semana previa, lo cual nos plantearía inicialmente el diagnóstico diferencial con una infección bacteriana posviral o una fase tardía de la infección por SARS-CoV-2. La ausencia de aislamiento microbiológico, así como de respuesta al tratamiento antibiótico de amplio espectro hace menos probable la etiología bacteriana del cuadro. Por otro lado, la infección

por SARS-CoV-2 previa fue paucisintomática, con recuperación completa previa al inicio de la fiebre y sin evidencia de afectación pulmonar, lo cual hace poco probable la fase tardía de la infección por SARS-CoV-2 como causante del cuadro. El ácido ribonucleico (ARN) viral puede detectarse en pacientes tras la resolución de la infección debido a la persistencia del virus en vías respiratorias altas, no siendo esto indicativo de infección activa. El diagnóstico de la enfermedad de Still del adulto requiere un amplio diagnóstico diferencial, descartando causas malignas, infecciosas y otras enfermedades inmunomediadas más frecuentes. Para apoyar el diagnóstico se deben cumplir los criterios de Yamaguchi⁶. En nuestro caso, la paciente cumplía 3 criterios mayores y 4 criterios menores (tabla 1).

Criterios de Yamaguchi
Criterios mayores
• Temperatura $\geq 39^{\circ}\text{C}$ > 1 semana • Leucocitosis $\geq 10 \times 10^9$ • Neutrófilos $\geq 80\%$ • Erupción cutánea • Artralgias > 2 semanas
Criterios menores
• Faringitis • Adenopatías y/o esplenomegalia • Alteración de la función hepática • ANA < 1/100 • FR < 1/80
Criterios de exclusión
• Infecciones (especialmente sepsis e infección por el virus de Epstein-Barr) • Neoplasias (especialmente hematológicas) • Enfermedades sistémicas (especialmente vasculitis y síndromes autoinflamatorios)

Tabla 1. Criterios de Yamaguchi⁶. Se requiere la presencia de cinco o más criterios, de los cuales al menos dos deben ser mayores.

Tras el inicio de la pandemia por SARS-CoV-2 se han descrito algunos casos documentados de inicio de enfermedad de Still del adulto tras la infección^{7,8}. Posteriormente, con el desarrollo de la vacuna, se han documentado otros casos tras su administración⁹, haciendo evidente la relación entre ambas patologías.

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

- Hussein HM, Rahal EA. The role of viral infections in the development of autoimmune diseases. *Crit Rev Microbiol*. 2019; 45(4): 394-12. doi: <https://doi.org/10.1080/1040841X.2019.1614904> (último acceso ago. 2025).
- Winchester N, Calabrese C, Calabrese LH. The intersection of COVID-19 and autoimmunity: what is our current understanding? *Pathog Immun*. 2021; 6(1): 31-54. doi: <https://doi.org/10.20411/pai.v6i1.417> (último acceso ago. 2025).
- Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med*. 2020; 383(23): 2255-73. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra2026131> (último acceso ago. 2025).
- Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol*. 2021; 93(1): 250-6. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.26232> (último acceso ago. 2025).
- Colafrancesco S, Alessandri C, Conti F, Priori R. COVID-19 gone bad: a new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? *Autoimmun Rev*. 2020; 19(7): 102573. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102573> (último acceso ago. 2025).
- 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://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1578458/> (último acceso ago. 2025).
- Alshablan A, Jabbar R, Tayeb S, Albeshri T, Yelamanchili SR, Rabie N, et al. *Clinical Medicine Insights: Case Reports*. 2021; 14: 1-3. Doi: <https://doi.org/10.1177/1179547621996306> (último acceso ago. 2025).
- Bamidis AD, Koehler P, Di Cristanziano V, Rasche K, Demirel B, Bacher P, et al. First manifestation of adult-onset Still's disease after COVID-19. *Lancet Rheumatol*. 2021; 3(5): e295-e297. doi: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00061-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00061-9) (último acceso ago. 2025).
- Matsuda M, Funakubo Asanuma Y, Yokota K, Sakai S, Yazawa H, Maruyama T, et al. New-onset adult-onset Still's disease following COVID-19 vaccination: three case reports and a literature review. *Intern Med*. 2023; 62(2): 299-305. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.0590-22> (último acceso ago. 2025).