

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Red de Vigilancia Epidemiológica de la Comunidad de Madrid. Outbreak of rubella in the Madrid region, Spain, 2005. Euro Surveill. 2005;10:pii=2742. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=2742>.
2. Torner N, Valerio L, Costa J, Parrón I, Domínguez A. Rubella outbreak in young adults of Brazilian origin in a Barcelona suburb, October–December 2005. Euro Surveill. 2006;11(8):pii=2907. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=2907>.
3. Banatvala JE, Brown DWG. Rubella. Lancet. 2004;363:1127–37.
4. Ceresa S, Rossel M, de las Heras J, Toro L, Curotto D. Hepatitis neonatal por virus Rubeola. Revista Chilena de Pediatría. 1983;54:424–7.

5. Tameda Y, Kosaka Y, Shiraki K, Ohashi Y, Hamada M, Myazaki M, et al. Hepatitis in an adult with Rubella. Internal Medicine. 1993;32: 580–3.
6. Arai M, Wada N, Maruyama K, Momiyama T, Tanaka S, Okazaki I. Acute hepatitis in a adult with acquired rubella infection. J. Gastroenterol. 1995;30:539–42.

J. Morera Montes*, S. Castellanos Redondo,
A. Muñoz Núñez y M. Gómez García

Centro de Salud «Mirasierra», Servicio Madrileño de Salud (SERMAS), Madrid, Área 5, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: joaqmorera@hotmail.com
(J. Morera Montes).

doi:10.1016/j.rce.2009.07.006

Síndrome hemofagocítico en enfermedad de Still del adulto tras inicio de sulfasalazina

Hemophagocytic syndrome in adult Still disease after initiation of sulfasalazine

Sr. Editor

El síndrome hemofagocítico (SHF) es una entidad caracterizada por una proliferación y activación exageradas y benignas de los macrófagos que fagocitan hematíes, leucocitos, plaquetas y precursores celulares, y se puede demostrar hemofagocitosis en médula ósea, ganglios linfáticos, bazo e hígado. Las manifestaciones clínicas incluyen fiebre de alto grado, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, disfunción hepática, coagulopatía e hiperferritinemia¹. En cuanto a la etiología, el SHF se ha asociado a formas familiares (se producen en niños), a enfermedades malignas (principalmente linfoma), a enfermedades autoinmunes, a drogas y a infecciones. El lupus eritematoso sistémico y la enfermedad de Still son los que con mayor frecuencia se asocian al SHF. Mientras que los pediatras reconocen al SHF como una de las complicaciones más graves de la artritis crónica juvenil o enfermedad de Still, esta complicación ha sido escasamente descrita en la forma adulta, unos 16 casos en literatura². El objetivo de esta presentación es describir un caso de enfermedad de Still del adulto, que una vez diagnosticado comienza tratamiento con sulfasalazina, y que desarrolla en pocas semanas un SHF.

Varón de 25 años sano, que acude por cuadro febril, artromialgias y exantema pruriginoso de 2 semanas de evolución. En la exploración física destacaban adenopatías no dolorosas cervicales, inguinales y axilares menores de un centímetro, dactilitis del segundo dedo de la mano izquierda y exantema macular evanescente. Los datos más relevantes del estudio analítico fueron: hemoglobina 12,1 g/dl, plaquetas $467 \times 10^9/l$, leucocitos $25,3 \times 10^9/l$ (neutrófilos

$21 \times 10^9/l$), aspartato aminotransferasa 34 UI/l, alanina aminotransferasa 46 UI/l, gammaglutamil transferasa 23 UI/l, fosfatasa alcalina 83 UI/l, bilirrubina total 0,6 mg/dl, lactato deshidrogenada 253 UI/l, proteína C reactiva 84 mg/l, velocidad de sedimentación globular 63 mm, actividad de protrombina 107%, fibrinógeno 665 mg/dl, TG 97 mg/dl, ferritina 4.731 ng/ml. Desde el punto de vista microbiológico, se realizaron hemocultivos, serología a VHC, VIH, *Brucella*, *Salmonella*, sífilis, *Toxoplasma*, rubeola, citomegalovirus, *Anisakis*, hidatidosis, *Coxiella*, *Borrelia*, *Rickettsiosis tiphy*, *Rickettsiosis conorii* y reacción en cadena de la polimerasa a VHS, virus de Epstein Barr, citomegalovirus y VIH con resultado negativo. Se objetivó patrón de vacunación a VHB, e inmunoglobulina G positiva a VHS, virus de Epstein Barr y parvovirus B19 con inmunoglobulina M negativa. En el estudio inmunitario se demostró negatividad ante anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-antígenos extraíbles del núcleo, anticuerpos antipeptido citrulinado, HLA B27 (–) y factor reumatoide dentro de la normalidad. Se realizó TAC cérvicotoracoabdominal objetivando únicamente adenopatías cercanas al cm yugulocarotídeas, cervicales posteriores, submandibulares y submentonianas. Se inició tratamiento con indometacina 25 mg/8 h v.o. y sulfasalazina 500 mg/día. Tras una semana de tratamiento el enfermo quedó afebril, desapareció la artritis y presentó descenso de los reactantes de fase aguda, por lo que es dado de alta con el diagnóstico de enfermedad de Still del adulto.

A las 2 semanas del alta comenzó con importante sensación de enfermedad, fiebre de 40 °C, rash generalizado muy pruriginoso con afectación palmoplantar, adenopatías generalizadas y dactilitis. En los datos analíticos, hemoglobina 10,9 g/dl, plaquetas $142 \times 10^9/l$, leucocitos $6,8 \times 10^9/l$, actividad de protrombina 44%, fibrinógeno 165 mg/dl, creatinina 0,7 mg/dl, bilirrubina total 1,7 mg/dl, bilirrubina directa 1,3 mg/dl, aspartato aminotransferasa 362 UI/l, alanina aminotransferasa 231 UI/l, gammaglutamil transferasa 165 UI/l, fosfatasa alcalina 200 UI/l, lactato deshidrogenada 1176 UI/l, TG 247 mg/dl, VSG 25 mm, proteína C reactiva 156 mg/dl y ferritina 81017 ng/dl. En frotis de sangre periférica se observó vacuolización del citoplasma de neutrófilos y monocitos. Se repitieron

hemocultivos y urocultivos seriados con resultados negativos. Ante el rápido empeoramiento clínico y analítico a las 24 h del ingreso, en el que destacaba hemoglobina 9,8 g/dl, plaquetas $106 \times 10^9/l$, leucocitos $3,86 \times 10^9/l$, actividad de protrombina 38%, aspartato aminotransferasa 485 UI/l, alanina aminotransferasa 362 UI/l, gammaglutamil transferasa 197 UI/l, fosfatasa alcalina 289 UI/l, lactato deshidrogenada 1565 UI/l y bilirrubina total 3,1 mg/dl, desarrollando pancitopenia, fallo hepático y de coagulación, se sospecha SHF, por lo que se pautó vitamina K y plasma fresco para realizar biopsia cutánea y ganglionar inguinal. Tras ello, se inició tratamiento con inmunoglobulinas 1 g/kg i.v. durante 2 días, dexametasona 10 mg/m²/día i.v., ciclosporina A 6 mg/kg/día v.o., para llegar a unos niveles de 200 ng/ml, junto a meropenem y triptropim/sulfametoxazol de forma profiláctica. A las 48 h presentó una respuesta clínica espectacular, quedando afebril, desapareciendo las adenopatías, el rash y la artritis. Los parámetros analíticos fueron normalizándose. En la biopsia cutánea, se observó un mínimo infiltrado linfocitario perivascular superficial, inespecífico, pero compatible con enfermedad de Still. La biopsia ganglionar fue compatible con linfadenitis dermatopática con hemofagocitosis relevante. El enfermo fue dado de alta con esteroides, ciclosporina A, calcio, vitamina D, omeprazol e ibandronato, normalizándose las transaminasas al mes y la ferritina a los 2 meses. Actualmente tras un año del inicio del cuadro el enfermo sigue asintomático, con solo ciclosporina A 75 mg/día, habiéndose realizado una lenta reducción de la dosis de esteroides y ciclosporina, por el riesgo de recidiva de la enfermedad de Still.

Nuestro enfermo cumplía tanto los criterios de enfermedad de Still³ en el primer ingreso, como los de SHF en el segundo¹. Los brotes de enfermedad de Still y el SHF comparten muchas características clínicas y analíticas, lo cual dificulta la diferenciación entre ambas entidades. El SHF puede aparecer a lo largo de toda la evolución de la enfermedad de Still, incluso se pueden diagnosticar a la vez². Existen una serie de datos que nos pueden ayudar a diferenciar el SHF del brote de enfermedad de Still. Así en el SHF se suele observar trombopenia, leucopenia, elevación de TG, descenso de fibrinógeno, niveles de ferritina muy elevados > 10.000 ng/dl, con más frecuencia que en un brote de enfermedad de Still. El dato definitivo es objetivar hemofagocitosis². Por otro lado, si bien la sulfasalazina se ha empleado en múltiples enfermedades autoinmunes, incluida la artritis crónica juvenil, existen trabajos en los que se destaca la alta toxicidad en la enfermedad de Still, incluyendo fiebre, mielosupresión, hepatitis, fallo hepático fulminante y varios casos de hemofagocitosis⁴⁻⁸. Por tanto, se considera que la sulfasalazina al igual que las sales de oro deben considerarse contraindicadas en enfermedad de Still, ya que parece desencadenar el fenómeno de hemofagocitosis. En cuanto al tratamiento no existe acuerdo en el adulto, así que nos basamos en el protocolo para la forma infantil del *Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Study Group 2004*. Existen varios trabajos en los que defiende el uso precoz de inmunoglobulinas ante la detección del pico de ferritina, incluso sin confirmación histológica, ya que se

ha relacionado con un mejor pronóstico y una mayor supervivencia^{9,10}. Con nuestro caso pretendemos recordar que el SHF en el adulto es una entidad infradiagnosticada y con una gran morbilidad, la cual requiere alta sospecha clínica e inicio precoz y agresivo del tratamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Emmenegger U, Schaer DJ, Larroche C, Neftel KA. Haemophagocytic syndromes in adults: current concepts and challenges ahead. *Swiss Med Wkly*. 2005;135:299-314.
- Arlet JB, Le TH, Marinho A, Amoura Z, Wechsler B, Papo T, et al. Reactive haemophagocytic syndrome in adult-onset Still's disease: a report of six patients and a review of the literature. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1596-601.
- 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;19:424-30.
- Singh S, Samant R, Joshi VR. Adult onset Still's disease: a study of 14 cases. *Clin Rheumatol*. 2008;27:35-9.
- Jung JH, Jun JB, Yoo DH, Kim TH, Jung SS, Lee IH, et al. High toxicity of sulfasalazine in adult-onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18:245-8.
- Crowley J, Situnayake RD. Sulphasalazine induced hepatitis in adult Still's disease. *Ann Rheum Dis*. 1992;51:1264-5.
- Bouayed K, Brik H, Zakari A, Mikou N, Dehbi F. Hemophagocytic syndrome occurring in polyarticular juvenile arthritis treated by salazopyrine. *Arch Pediatr*. 2006;13:1156-7.
- Huang JL, Hung LJ, Chen LC, Lee WY, Hsueh C, Hsieh KH. Successfully treated sulphasalazine-induced fulminant hepatic failure, thrombocytopenia and erythroid hypoplasia with intravenous immunoglobulin. *Clin Rheumatol*. 1998;17:349-52.
- Emmenegger U, Frey U, Reimers A, Fux C, Semela D, Cottagnoud P, et al. Hyperferritinemia as indicator for intravenous immunoglobulin treatment in reactive macrophage activation syndrome. *Am J Hematol*. 2001;68:4-10.
- Emmenegger U, Reimers A, Frey U, Fux Ch, Bihl F, Semela D, et al. Reactive macrophage activation syndrome: a simple screening strategy and its potential in early treatment initiation. *Swiss Med Wkly*. 2002;132:230-6.

I. Pérez-De Pedro^{a,*}, I. Miranda-Candón^b, M.T. Camps-García^a y R. Gómez-Huelgas^a

^aServicio de Medicina Interna, Hospital Carlos Haya, Málaga, España

^bServicio de Hematología, Hospital Carlos Haya, Málaga, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ivanpdp@hotmail.com

(I. Pérez-De Pedro).