

Doença de Still no adulto

Adult Still's disease

Raquel Nazareth, João Pacheco Pereira, Francisco da Silva, José Pimenta da Graça

Resumo

A Doença de Still do Adulto (DSA) é uma doença inflamatória sistémica que se apresenta com uma variedade significativa de sintomas, dos quais os mais frequentes são febre elevada, exantema típico e artralguas/artrite. Apesar da sua raridade deve ser incluída no diagnóstico diferencial de síndrome febril indeterminado, constituindo um diagnóstico de exclusão. A sua etiologia é ainda desconhecida, mas tem sido atribuída a factores genéticos e ambientais, nomeadamente agentes infecciosos. A evolução clínica é variável, podendo apresentar um padrão monocíclico, policíclico ou crónico, e evoluir para complicações graves, agudas ou crónicas. O tratamento consiste no controlo da sintomatologia com ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não esteróides (AINE's) e controlo da evolução da doença com glicocorticóides e agentes imunomoduladores.

Palavras chave: Doença de Still do Adulto, quadro clínico, diagnóstico, evolução e tratamento.

Abstract

Adult Still's Disease is a systemic inflammatory disease that manifests as a myriad of symptoms, the most frequent high-spiking fever, a characteristic rash and arthralgias/arthritis. Although rare it should be considered a cause of fever of unknown origin, and is usually an exclusion diagnosis. Its aetiology is currently unknown; genetic and various infectious agents have been suggested. The clinical course can be divided in three main patterns: monophasic, polycyclic and chronic. It should be kept in mind that acute and chronic serious complications can be present. Treatment consists in limiting the intensity of the symptoms through the use of aspirin and NSAIDs and controlling its evolution with corticosteroids and immunomodulating agents.

Key words: Adult-onset Still's Disease, Adult Still's disease, Still's Disease.

INTRODUÇÃO

A Doença de Still do Adulto (DSA) foi inicialmente descrita na população pediátrica por George Still em 1896 mas, só em 1971, foi reconhecida por Eric Bywaters como entidade clínica distinta, para denominar os adultos que não satisfaziam os critérios de Artrite Reumatóide clássica mas que tinham características semelhantes às das crianças com Artrite Reumatóide Juvenil.¹⁻³

A incidência é de 0,16 casos por 100.000 indivíduos por ano.^{1,3} Tem uma distribuição etária bimodal, com picos nas faixas etárias dos 15-25 anos e dos 36-46 anos, sem diferença entre géneros.^{1,3}

Desconhece-se o mecanismo fisiopatológico exacto, mas admite-se um componente imunológico, possivelmente precipitado por infecção viral ou bac-

teriana, não se excluindo, contudo, a importância de factores genéticos.^{1,3-6}

Trata-se de uma patologia inflamatória sistémica que se caracteriza, por três sintomas principais: febre, artralguas/artrite e exantema típico.

Reportamos um caso com apresentação clínica invulgar, inicialmente interpretado como uma pneumonia atípica com artrite reactiva. A propósito do caso clínico foi revista a literatura sobre a Doença de Still do Adulto, nomeadamente as suas manifestações clínicas mais raras.

CASO CLÍNICO

Um homem de 26 anos, estudante de Topografia, foi internado em Junho de 2007 por tosse com expectoração mucosa, febre (temperatura axilar 38°C) e mialgias generalizadas com 15 dias de evolução.

Negava anorexia, perda ponderal, odinofagia, artralguas, exantemas, dispneia, dor torácica ou abdominal, náuseas, vômitos e diarreia.

Ao quarto dia de doença foi medicado pelo Médico Assistente com amoxicilina e ácido clavulânico, ao qual foi adicionada claritromicina 5 dias depois por manutenção dos sintomas.

Nessa altura tinha leucocitose (Leucócitos: 17,8 x

Serviço de Medicina II, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Hospital de Egas Moniz, Lisboa

Recebido para publicação a 17.04.09

Aceite para publicação a 06.04.10

$10^9/L$ e neutrofilia de 86%), PCR 18,8 mg/dL, trombocitose (plaquetas: $513 \times 10^9/L$), elevação da ALT (113 UI/L) e ferritinemia de 890 ng/mL, compatíveis com um quadro inflamatório. A telerradiografia do tórax mostrou um reforço broncovascular bilateral, mas não eram evidentes infiltrados pulmonares, derrame pericárdico ou pleural e não existiam adenopatias intratorácicas.

A história pessoal do doente era irrelevante. Estivera recentemente em meio rural, no contexto de um projecto de investigação. Negou viagens recentes ao estrangeiro, medicação, alergias, hábitos tabágicos, etanólicos e toxifílicos por via endovenosa, contacto com indivíduos com os mesmos sintomas e situações de risco para infecção HIV.

Foi internado com o diagnóstico de Síndrome Febril Indeterminado.

No momento da admissão estava febril (temperatura axilar $38,6^\circ C$), normotenso, ligeiramente taquicárdico com pulso regular, boa saturação de O_2 em ar ambiente, pele e mucosas sem alterações, murmúrio vesicular pulmonar ligeiramente rude bilateralmente, sem sopros cardíacos e com exame abdominal e músculo-esquelético normal. Não se objectivaram outras alterações, nomeadamente exantemas, nódulos subcutâneos, alopecia, úlceras orais, lesões orofaríngeas e adenomegalias.

O estudo complementar revelou Hb: 13,5 g/dL; leucócitos: $17,8 \times 10^9/L$ (N: 86%); plaquetas: $644 \times 10^9/L$; creatinina: 0,9 mg/dL; ALT: 111 UI/L; LDH: 507 UI/L; CK: 37 UI/L; Na^+ : 135 mmol/L; K^+ : 4,0 mmol/L; PCR: 16,0 mg/dL.

A telerradiografia do tórax em incidência pósterior era sobreponível à anterior. O ECG era normal.

Foi iniciada terapêutica antibiótica empírica com levofloxacina endovenosa. O exame microbiológico da expectoração não isolou qualquer agente e as hemoculturas e urocultura foram estéreis.

Nos dias subsequentes surge com toracalgia tipo pleurítico de intensidade ligeira, no hemitórax direito e artralguas de ritmo inflamatório, mais intensas a nível dos joelhos, articulações interfalângicas dos pés e das mãos e metatarsos, com discreta dor à palpação das mesmas. As análises nesta altura revelaram uma discreta anemia normocítica normocrômica (Hb: 11,9 g/dL), diminuição ligeira dos parâmetros de inflamação (Leuc: $14,3 \times 10^9/mcL$ (N: 79,7 %); PCR: 14,0 mg/dL), valores de VS e ferritina elevados ($71 \text{ mm}/1^{\text{a}}\text{h}$

e $352 \text{ ng}/\text{mL}$ (20-250) respectivamente), ALT ligeiramente elevada (70 UI/L), AST: 35 UI/L; gama-GT: 86 UI/L; FA: 147 UI/L. As Serologias para *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Coxiella burnetti* foram negativas. As serologias para HIV 1 e 2, EBV, CMV, VHB, VHC e o VDRL foram negativas.

O doente foi medicado com naproxeno 500 mg q12h, com desaparecimento da febre e melhoria da tosse e das mialgias.

Teve alta ao 5º dia de internamento, melhorado, com o diagnóstico de Pneumonia Atípica com artrite reactiva, e medicado com levofloxacina durante mais dois dias, sendo referenciado à Consulta de Medicina Interna 15 dias depois.

Uma semana após a alta reinicia picos febris vespertinos, com temperatura que atingia os $39^\circ C$ e artralguas. Mantinha elevação dos parâmetros de inflamação, com VS de $82 \text{ mm}/1^{\text{a}}\text{h}$ e ferritinemia de 735 ng/mL. As serologias de autoanticorpos, requisitadas em ambulatório, revelaram positividade para os ANAs (1/320), sendo os restantes negativos (RA teste, anti-DNAs, anti-SSA, anti-SSB, anti-Sm, anti-RNP, anti-Scl-70 e anti-Jo1).

Ao 30º dia de doença, em ambiente aquecido, constatou-se, pela primeira vez, um exantema macular, cor de salmão, não pruriginoso, evanescente, localizado no dorso e face posterior do braço direitos, típico de Doença de Still (Fig. 1 e 2).

Admitiu-se o diagnóstico de Doença de Still do Adulto e iniciou-se corticoterapia na dose diária de 20 mg de prednisona e, posteriormente, hidroxiquina 400 mg por persistência de artrite dos punhos, com remissão clínica e laboratorial completa.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

A DSA constitui cerca de 6% dos casos de síndrome febril indeterminado prolongado (superior a 6 meses).⁶

A febre na Doença de Still apresenta-se sob a forma de um a dois picos diários com temperatura superior a $39^\circ C$, de predomínio vespertino, que podem variar cerca de $4^\circ C$ em 4 horas, regressando a valores normais em 80% dos doentes.¹ Salienta-se que, nestes períodos, o doente aparenta estar bem.

O exantema cutâneo macular ou máculo-papular, de cor rosa-salmão, é evanescente e, tipicamente, ocorre apenas durante os períodos febris ou em ambiente aquecido, tal como foi evidente no nosso



Lesão macular na face posterior do pescoço

FIG. 1



Lesão macular na face posterior do braço direito.

FIG. 2

doente, atingindo o tronco e os membros proximais, podendo atingir as palmas das mãos e plantas dos pés. O seu aparecimento é precipitado por estimulação mecânica ou térmica, o que se denomina de fenómeno de Koebner.^{1,3}

As artralguas/artrite têm predominantemente um envolvimento oligoarticular, sobretudo a nível dos joelhos, tibiotársicas, cotovelos, punhos, metacarpofalângicas e metatarsofalângicas. Radiologicamente, observa-se um estreitamento não erosivo da linha inter-articular que, posteriormente, pode resultar numa fusão óssea.⁶

Outras formas de apresentação incluem a faringite não exsudativa, fadiga, perda ponderal, anorexia, adenomegalias, esplenomegália, mialgias, pericardite, derrame pleural, infiltrados pulmonares e pancitopenia¹. Entre as manifestações mais raras encontram-se o Síndrome de Sjögren secundário, a meningite asséptica, paralisia de nervos cranianos, lesões da retina, irite, panofalmitite, nefrite intersticial, glomerulonefrite e púrpura trombótica trombocitopénica⁶. Podem surgir formas mais graves como a insuficiência hepática fulminante, a miocardite e o Síndrome de Dificuldade Respiratória do Adulto (SDRA).¹

Analiticamente, destaca-se uma resposta inflamatória sistémica exagerada, traduzida por velocidade de sedimentação (VS) e ferritina muito elevadas, leucocitose com neutrofilia, trombocitose reactiva, anemia normocítica normocrómica e hipoalbuminémia.⁶ A elevação das enzimas hepáticas ocorre em três quartos dos doentes,⁶ podendo sugerir hepatite

viral, que deve ser excluída.⁷ Os níveis de ferritina sérica e da interleucina 18, correlacionam-se com a actividade da doença.^{6,7} O factor reumatóide e os ANA's são caracteristicamente negativos, ou seja, não está presente qualquer sinal de auto-imunidade.⁷

A apresentação clínica da DSA é heterogénea e o espectro do diagnóstico diferencial é alargado, incluindo patologias de natureza infecciosa (febre reumática aguda, que também cursa com odinofagia,⁸ tuberculose, toxoplasmose, mononucleose infecciosa, abscessos), neoplásica (nomeadamente o linfoma⁷ neste caso, dada a faixa etária do doente) e auto-imune (artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistémico, polimiosite e poliarterite nodosa) que deverão ser excluídas inicialmente, dada a sua potencial gravidade.

De acordo com a literatura recente, um agente infeccioso não identificado poderá ter estado na etiologia da DSA, confundindo-se os sintomas, numa primeira fase, com uma pneumonia atípica. Há autores que consideram que entre os agentes potencialmente infecciosos se encontram bactérias atípicas como o *Mycoplasma pneumoniae* e a *Chlamydia pneumoniae*.^{9,10,11} Outros agentes sugeridos são a *Yersinia enterocolitica*, vírus da rubéola, echovírus, Epstein-Barr, citomegalovírus, parvovírus B19, influenza A, parainfluenza, coxsackie, adeno, herpes, hepatite B e C.^{1,3} A hipótese de que um destes agentes pode precipitar a patologia em causa sugere uma similaridade com a artrite reactiva.³

O diagnóstico da DSA é de exclusão, apoiando-se

QUADRO I

Critérios de Yamaguchi^{1,5}

CRITÉRIOS MAJOR
Febre $\geq 39^{\circ}\text{C}$ com duração ≥ 1 semana
Artralgias com duração ≥ 2 semanas
Exantema típico
Leucocitose ($\geq 10.000/\text{mcl}$) com $\geq 80\%$ neutrófilos
CRITÉRIOS MINOR
Odinofagia
Adenomegalias e/ou esplenomegália
Elevação das transaminases
FR e ANA's negativas

em critérios clínicos e laboratoriais, inespecíficos isoladamente. Foram propostos vários grupos de critérios, sendo os de Yamaguchi aqueles que apresentam maior sensibilidade (93%) e especificidade.^{1,3} Deverão estar presentes 5 critérios, incluindo, pelo menos, 2 major. O nosso doente reunia 4 critérios major e 1 minor (*Quadro I*).

A doença tem uma evolução que se diferencia em três grupos em igual proporção, com gravidade crescente: monocíclico, policíclico e crónico. No último, os doentes podem apresentar uma artrite crónica incapacitante. A presença de poliartrite na evolução inicial da doença, o envolvimento das cinturas escapular ou pélvica, um episódio prévio durante a infância e a necessidade de 2 ou mais anos de corticoterapia constituem factores de mau prognóstico.⁶ A ausência de exantema ou o seu aparecimento tardio na história natural da doença são factores de bom prognóstico.⁶ Os casos fatais por DSA devem-se a patologia infecciosa, amiloidose, insuficiência hepática, SDRA e coagulação intravascular disseminada.⁶

O tratamento consiste na corticoterapia, uma vez que apenas 7-15% responde ao AINE's.³ Cerca de 76 a 95% dos doentes respondem favoravelmente aos corticóides. Os anti-reumáticos (ciclosporina A, hidroxiclороquina, ouro, penicilamina, azatioprina, ciclofosfamida e metotrexato) são muitas vezes associados aos corticóides para diminuir a dose destes

em caso de intolerância ou devido ao aparecimento de efeitos adversos.³ Estudos recentes apontam para vantagens na utilização de outros agentes imunomoduladores, nomeadamente gamaglobulina endovenosa, etanercept, infliximab e anakinra.

O diagnóstico não foi imediatamente aparente dado o aparecimento tardio do exantema, típico e praticamente patognomónico, próprio da história natural da doença, o que constitui uma característica de bom prognóstico.^{3,6} É de salientar a inexistência, em Portugal, de qualquer teste diagnóstico da DSA; este é feito através da presença de características clínicas e laboratoriais sugestivas e exclusão de outras doenças. Estudos recentes sugerem que um valor de ferritina superior a 1500 mcg/L num doente com febre de origem desconhecida é muito sugestivo de DSA.⁵

A DSA pode manifestar-se como uma patologia essencialmente reumatológica, dermatológica ou com febre isolada, sem outros sintomas ou sinais⁷. A observação física continuada de doentes com síndromes febris prolongados pode revelar sinais cruciais que levem a um diagnóstico, permitindo obviar investigação potencialmente desnecessária e instituir uma terapêutica adequada mais precoce e com melhores resultados clínicos. ■

Bibliografia

1. Lisa Mandl, John Esdaile, Adult Still's disease, www.uptodate.com, 2006 (2007-07-07)
2. Eric B Larson, Adult Still's disease – Recognition of a clinical syndrome and recent experience – Specialty Conference, The Western Journal of Medicine 1985; 142: 665-671.
3. P Efthimiou, P K Paik, L Bielory, Diagnosis and management of adult onset Still's disease, Ann Rheum Dis 2006; 65: 564-572.
4. SCA Meijvis, H Endeman, ABM Geers, EJ ter Borg, Extremely high serum ferritin levels as diagnostic tool in adult-onset Still's disease, The Netherlands Journal of Medicine, June 2007, 65: 212-214.
5. R Sivakumar, S Pavulari, Fever of unknown origin: case outcome, BMJ 2006; 333; 691.
6. Chandran V, Aggarwal A, Misra R, Adult-onset Still's Disease – Case report, J Indian Rheumatol Assoc 2002; 10: 19-21.
7. Fautrel B, Adult onset Still's disease, orphanet encyclopedia, 2004; 1-5 (2007-07-07).
8. L Christopher-Stine, Adult Onset Still's Disease - Case 11, Case Rounds, Physician corner, The Johns Hopkins Arthritis Center, Johns Hopkins Medicine, www.hopkins-arthritis.org (2007-07-07).
9. Perez C Artola V, Adult Still's disease associated with Mycoplasma pneumoniae infection, Clin Infect Dis. 2001 Mar 15; 32(6):E105-6. Epub 2001 Mar 7 (2007-07-07).
10. Wouters JM, van de Veen J, van de Putte LB, de Rooij DJ. Adult onset Still's disease and viral infections. Ann Rheum Dis 1988; 47:764-767.
11. Takeda H, Ling M, Ochi M, Watanabe K, A patient with adult Still's disease with an increased Chlamydia pneumoniae antibody titre, J Infect Chemoter. 2002; 8 (3): 262-265.