

# Doença de Still e infecção pelo vírus Cocksackie B1

Still's disease and Coxsackie B1 infection

Isabel Esperança\*, Maria Francisca Moraes\*\*, José Pimenta da Graça\*\*\*

## Resumo

*A noção de que os agentes microbianos podem estar envolvidos na etiopatogenia da Artrite Crónica Juvenil tem sido matéria de grande interesse e discussão. Descreve-se o caso clínico de uma jovem de 14 anos de idade com Doença de Still e evidência serológica de infecção aguda por vírus Coxsackie B1.*

*Este caso sugere que este microorganismo possa estar implicado na génese da Doença de Still.*

*Palavras chave: Artrite crónica juvenil, etiopatogenia, doença de Still, vírus Coxsackie B1*

## Abstract

*The notion that microbial agents may be involved in Juvenile Chronic Arthritis has been a matter of great interest and debate. We describe a 14 year-old female with Still's disease and serological evidence of an acute infection due to Coxsackie B1 virus. This case study suggests that Coxsackie B1 virus may be implicated in the pathogenesis of Still's disease.*

*Key words: juvenile chronic arthritis, pathogenesis, Still's disease, Coxsackie B1 virus*

## Introdução

Várias controvérsias rodeiam a doença de Still (DS) no que diz respeito à etiologia e aos critérios de diagnóstico. Constitui 20% dos casos de artrite crónica juvenil (ACJ) e é definida pelas suas manifestações extra-articulares, nomeadamente a febre e o exantema. Os critérios de diagnós-

tico são a idade do início da doença (<16 anos), a exclusão de outras formas de artrite juvenil e uma duração mínima da doença de 3 meses.<sup>1</sup> A temperatura axilar atinge 39.5°C diariamente, durante pelo menos duas semanas, por vezes com duplo pico circadiano. Cerca de 50 a 75% dos doentes apresentam linfadenopatia generalizada e hepatoesplenomegalia, 36% têm pericardite e pode existir envolvimento do sistema nervoso central e do aparelho respiratório. Cursa com neutrofilia, trombocitose e aumento da velocidade de sedimentação, da proteína C reactiva, das imunoglobulinas e da ferritina sérica. Cerca de 75% das crianças desenvolvem artrite dos punhos, joelhos, tibio-társicas, coluna cervical, ancas, temporomandibulares e mãos, nos 3 a 12 meses após o início da febre. Pelo menos 50% dos doentes recuperam completamente, os restantes apresentam uma poliartrite progressiva e a maioria das características sistémicas da doença desaparece ao fim de 2 a 5 anos.<sup>2</sup>

O diagnóstico da doença de Still é de exclusão, devendo ser diferenciada da artrite reactiva, lúpus eritematoso sistémico, dermatomiosite, vasculites, doenças inflamatórias do intestino e doenças linfoproliferativas. Inicialmente pode ser muito difícil a sua distinção de infecção viral, dado que a febre, exantema e artrite podem estar presentes nas infecções por adenovírus, parvovirus B19, rubéola, parotidite epidémica, varicela, mononucleose infecciosa e hepatite viral.

Apesar de a DS/ACJ ser classicamente considerada uma doença auto-imune, não estão descritos auto-anticorpos circulantes ou depositados nos tecidos lesados. Os estudos sobre citocinas circulantes descrevem aumento de interleucina-6, interleucina 1-β e TNF-α, mas não distinguem entre causa e consequência.<sup>3</sup> Tal como na maioria das doenças idiopáticas tidas como auto-ímmunes, considera-se a hipótese de que alterações no controlo das respostas imunológicas induzam a auto-reatividade, levando à lesão do órgão alvo.

A relação da doença de Still nas crianças e adolescentes com a doença de Still do adulto (DSA), esta última descrita por Bywaters em 1971,<sup>4</sup> mostra que se trata, provavelmente, da mesma doença,<sup>5</sup> mas os critérios de diagnóstico para as duas doenças não estão uniformizados. Os critérios diagnósticos de DSA, mais recentemente publicados por Yamaguchi,<sup>6</sup> consideram a presença de qualquer infecção como critério de exclusão para a DSA. No entanto, muitos autores ignoram os últimos critérios propostos e continuam a descrever casos de DSA associados a agentes infecciosos. Dado que febre, exantema, polisserosite e inflamação de órgão são manifestações comuns às doenças auto-ímmunes e às doenças causadas por vírus, é fácil admitir que cada um dos vírus mencionados possa causar um quadro clínico em tudo idêntico à DSA. Por exemplo, a fase de pródromo de uma doença viral, tal como a hepatite A, pode ser em tudo semelhante à DSA.<sup>7</sup>

Um estudo realizado na Finlândia revelou uma forte as-

\*Interna do Internato Complementar de Medicina Interna

\*\*Assistente Hospitalar de Medicina Interna

\*\*\*Chefe de Serviço e Director do Serviço de Medicina Interna

Serviço de Medicina II, Hospital de Egas Moniz, Lisboa

Recebido para publicação a 02.06.03

Aceite para publicação a 08.03.04

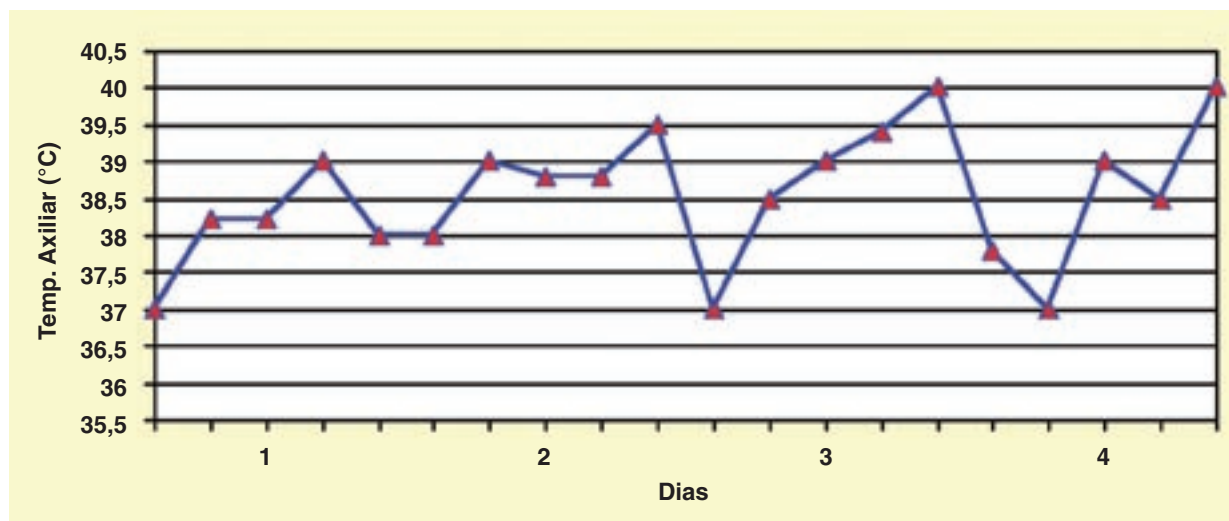


Fig. 1 – Registo de Temperatura axilar

sociação entre DSA e diversas infecções víricas e bacterianas.<sup>8</sup> Neste sentido, a DSA poderia representar uma reacção padrão a diferentes agentes infecciosos, em doentes com um determinado substrato genético e imunológico.

Os autores relatam o caso de uma doente com um quadro clínico semelhante à DS/ACJ e associada a uma infecção aguda causada pelo vírus Cocksackie B1.

### Caso clínico

Uma rapariga de 14 anos, de raça branca, estudante e praticante de voleibol, iniciou, 10 dias antes do internamento, odinofagia, febre que atingia os 40°C, anorexia, mal estar geral, astenia, mialgias e dor na primeira articulação metacarpo-falângica (MCF) da mão direita. A história epidemiológica era negativa, não havia história de qualquer doença significativa e os antecedentes familiares eram irrelevantes. O exame objectivo revelou adenopatias cervicais e dor à mobilização da primeira articulação MCF da mão direita, sem outras alterações. Durante o internamento manteve febre, com um padrão irregular, com temperaturas diárias de 40°C e curtos períodos de apirexia entre os picos febris (Fig. 1). Coincidindo com os picos de febre observaram-se lesões maculares, cor de salmão, evanescentes, com cerca de 3 a 5 mm, localizadas na região antero-lateral do pescoço, do tronco e na face interna das coxas, por vezes confluentes e desaparecendo completamente com a defervescência (Figs. 2 e 3). Verificou-se uma perda ponderal de 6 kg.

Apresentava leucocitose (17300 X 106 /L) com neutrofilia (80%), VS 104 mm, PCR elevada (257 mg/L), LDH elevada (1440 UI), hipoalbuminemia, ferritina elevada (6464 ng/ml), sem alterações da função hepática ou renal e sem alterações da coagulação. Os seguintes exames foram negativos, normais ou não reactivos: R. Widal, R. Hudleson, R. Rosa de Bengala, R. Paul-Bunnell, RA teste, anticorpos

antinucleares, anti-SSA, anti-SSB, anti-SM, anti-RNP, antimitocondriais, ANCA, imunocomplexos circulantes, VDRL, imunoglobulinas, TASO, C3 e C4, função tiroideia, HLA B27, 5 hemoculturas e uma urocultura. Foram ainda excluídas infecções a VHB, CMV, VIH, Rubéola, Parvovírus B19, Echovírus, Hantavírus, Rickettsia e Borrelia. A radiografia do tórax e da articulação MCF, o ECG, a ecografia abdominal, renal e pélvica, a TAC tóraco-abdominal e o ecocardiograma transtorácico foram normais.

A serologia para o vírus Cocksackie B1 foi positiva (IgM positiva 1/160, IgG negativa), por imunofluorescência indirecta, verificando-se uma seroconversão 3 meses após a serologia inicial (IgM negativa e IgG 1/160).

Ao 17º dia de internamento iniciou indometacina 75 mg/dia, tendo havido resolução da febre e da restante sintomatologia ao fim de 3 dias. Dois meses após o início da doença houve episódio de dor e edema da articulação tibiotársica esquerda, que regrediu com o repouso e com a intensificação da terapêutica anti-inflamatória. Verificou-se a redução gradual de parâmetros inflamatórios ao longo de 4 meses. Cerca de 2,5 anos após o início da doença verificou-se um período de febre associado a exantema, em tudo semelhante ao episódio inicial e novamente com boa resposta a anti-inflamatórios não-esteróides. Não se verificou qualquer manifestação posterior de artrite e a doente manteve a sua actividade desportiva nos últimos 4 anos.

### Discussão

Estão descritas associações raras, na sua maioria casos clínicos isolados, entre a DSA e infecções pelo *Mycoplasma pneumoniae*,<sup>9</sup> vírus da rubéola,<sup>10</sup> paramyxovirus,<sup>11,12</sup> parainfluenza, echovírus,<sup>13</sup> vírus da hepatite B, vírus da hepatite C,<sup>14</sup> vírus Epstein-Barr,<sup>15</sup> citomegalovírus,<sup>16</sup> parvovírus B19<sup>17,18</sup> e Cocksackie B4.<sup>19</sup> Também está descrita a associação após vacinação para a hepatite A e B.<sup>20</sup>



Fig. 2 – Lesões maculares, cor salmão, polimorfas, com cerca de 2-3 mm, localizadas na face interna das coxas



Fig. 3 – Lesões maculares, cor salmão, confluentes

O papel da infecção na DS/ACJ permanece desconhecido e até à presente data não existe evidência convincente de que um agente infeccioso esteja implicado na sua etiologia. Alguns casos parecem estar relacionados com infecção pelo vírus da rubéola, influenza,<sup>21</sup> vírus Epstein-Barr e citomegalovírus, mas os estudos realizados em grupos de doentes com DS/ACJ não encontraram evidência conclusiva destas infecções.<sup>22,23</sup> Da mesma forma, apenas alguns estudos encontram evidência serológica de infecção prévia pelo parvovírus B19<sup>24,25</sup> que também pode estar presente na membrana sinovial de doentes com e sem artropatia.<sup>26,27</sup> Até à presente data, à excepção da pesquisa de parvovírus B19, apenas um estudo detectou vírus Cocksackie, predominantemente Cocksackie A13, adenovírus e rubéola nas articulações de doentes com DS/ACJ.<sup>28</sup>

A doente preenche os critérios de diagnóstico para a DS/ACJ, apesar de não se verificar um processo de artrite crónica e tenha sido detectada simultaneamente uma infecção aguda por Cocksackie B1. Os vírus Cocksackie do grupo B (1 a 5) podem causar meningite, encefalite, infecções res-

piratórias, dor abdominal, diarreia e exantema.<sup>29</sup> Está descrito um caso de infecção por Cocksackie B4 em tudo muito semelhante à DSA.<sup>30</sup>

A DSA permanece uma doença de etiologia desconhecida, mas a infecção viral pode ter um papel importante na sua patogénese. A pesquisa de genoma viral, dos vírus acima mencionados, na membrana sinovial seria fundamental para esclarecer o papel da infecção na DS/ACJ, e justificarse-ia nos casos de sinovite crónica.<sup>31</sup> Sugerimos que o vírus Cocksackie B1 seja adicionado à lista de agentes infecciosos potencialmente implicados na génese da DS/ACJ.

## Bibliografia

- Cassidy JT, Levinson JE, Bass JC et al. A study of classification criteria for a diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 274-287.
- Rheumatology, ed John Klippel, Paul A Dieppe, White PH wrote *Juvenile Chronic Arthritis*, Mosby, London, second edition 2000; 5: 18.1-19.4.
- Mangge H, Kenzian H, Gallistl S, et al. Serum cytokines in juvenile rheumatoid arthritis: correlation with conventional inflammation parameters and clinical subtypes. *Arthritis Rheum* 1995; 38:211-220.
- Bywaters EGL. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 1971; 30: 121-333.
- Tanaka S, Matsumoto Y, Ohnishi H, Maeda M, Nishioka K, Kashiwazaki S e Watanabe N. Comparison of clinical features of childhood and adult onset Still's disease. *Ryumachi* 1991; 31:511-518.
- Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T et al. Preliminary Criteria for the Classification of Adult Still's Disease. *J Rheumatol* 1992;19:424-430.
- Sridharan S, Mused S, Hoffman G. Hepatitis A infection mimicking adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2000 ;27(7):1792-1795.
- Valtonen JM, Kosunen TU, Karjalainen J, Valtonen M, Leirisalo-Repo M, Valtonen VV. Serological findings in patients with acute syndromes fulfilling the proposed criteria of adult onset Still's disease. *Scand J Rheumatol* 1997; 26(5):342-345.
- Perez C, Artola V. Adult Still's disease associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Infect Dis* 2001; 32(6):E105-106.
- Escudero FJ, Len O, Falco V, de Sevilla TF, Sellas A. Rubella infection in adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2000; 59(6):493.
- Ward SC, Wiselka MJ, Nicholson KG. Still's disease and myocarditis associated with recent mumps infection. *Postgrad Med J* 1988 ;64 (755):693-695.
- Gordon SC, Lauter CB. Mumps arthritis: unusual presentation as adult Still's disease. *Ann Intern Med* 1982 ; 97(1):45-47.
- Wouters JM, van der Veen J, van de Putte LB, de Rooij DJ. Adult onset Still's disease and viral infections. *Ann Rheum Dis* 1988 ; 47(9):764-767.
- Castanet J, Lacour JP, Fuzibet JG, Perrin C, Rodot S, Ortonne JP. Adult Still's disease associated with hepatitis C virus infection. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31(5 Pt 1):807-808.
- Schifter T, Lewinski UH. Adult onset Still's disease associated with Epstein-Barr virus infection in a 66-year-old woman. *Scand J Rheumatol* 1998; 27(6):458-460.
- Bonnet F, Morlat P, Neau D, Viallard JF, Ragnaud JM, Dupon M, Legendre P, Imbert Y, Lifermann F, Le Bras M, Beylot J, Longy-Boursier M. [Haematologic and immunologic manifestations of primary cytomegalovirus infections in non-immunocompromised hospitalized adults]. *Rev Med Interne* 2000; 21(7):586-594.
- Longo G, Luppi M, Bertesi M, Ferrara L, Torelli G, Emilia G. Still's disease, severe thrombocytopenia, and acute hepatitis associated with acute parvovirus B19 infection. *Clin Infect Dis* 1998 ; 26(4):994-945.
- Pouchot J, Ouakil H, Debin ML, Vinceneux P. Adult Still's disease

- associated with acute human parvovirus B19 infection. *Lancet* 1993; 341(8855):1280-1281.
19. Roberts-Thomson PJ et al. Adult onset Still's disease or coxsackie polyarthritis? *Aust NZJ Med* 1986; 16(4): 509-511.
  20. Grasland A, Le Maitre F, Pouchot J, Hazera P, Bazin C, Vinceneux P. Adult-onset Still's disease after hepatitis A and B vaccination? *Rev Med Interne* 1998 ; 19(2): 134-136.
  21. Petty RE. Viruses and childhood arthritis. *Ann Med* 1997; 29:149-152.
  22. Frenkel LM, Nielsen K, Garakian A, Jin R, Wolinsky JS, Cherry JD. A search for persistent rubella virus infection in persons with chronic symptoms after rubella and rubella immunization and in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Infect Dis* 1996; 22:287-294.
  23. Tsai YT, Chiang BL, Kao YF, Hsieh KH. Detection of Epstein-Barr virus and cytomegalovirus genome in white blood cells from patients with juvenile rheumatoid arthritis and childhood systemic lupus erythematosus. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 106:235-240.
  24. Kishore J, Misra R, Gupta D, Ayyagari A. Raised IgM antibodies to parvovirus B19 in juvenile rheumatoid arthritis. *Indian J Med Res* 1998; 107:15-18.
  25. Mimori A, Misaki Y, Hachiya T, Ito K, Kano S. Prevalence of antihuman parvovirus B19 IgG antibodies in patients with refractory rheumatoid arthritis and polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1994; 14:87-90.
  26. Hokynar K, Brunstein J, Soderlund-Venermo M, Kiviluoto O, Partio EK, Kontinen Y, Hedman K. Integrity and full coding sequence of B19 virus DNA persisting in human synovial tissue. *J Gen Virol* 2000; 81:1017-1025.
  27. Soderlund M, von Essen R, Haapasaari J, Kiistala U, Kiviluoto O, Hedman K. Persistence of parvovirus B19 DNA in synovial membranes of young patients with and without chronic arthropathy. *Lancet* 1997; 349:1063-1065.
  28. Lozovksaia LS, Soboleva VD, Iakovleva AA. Etiological connection between juvenile rheumatoid arthritis and the chronic form of coxsackie virus infection. *Vopr Virusol* 1996; 41:122-126.
  29. Moore M, Kaplan MH, McPhee J, Bregman DJ, Klein SW. Epidemiologic, clinical and laboratory features of Coxsackie B1-B5 infections in the United States, 1970-79. *Public Health Rep* 1984; 99:515-522.
  30. Roberts-Thomson PJ, Southwood TR, Moore BW, Smith MD, Geddes RA, Hill WR. Adult onset Still's disease or coxsackie polyarthritis? *Source Aust N Z J Med* 1986; 16: 509-511.
  31. Pugh MT, Southwood TR, Gaston JS. The role of infection in juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol* 1993; 32:838-844.