

Doença de Still do adulto

Revisão da literatura a propósito de dois casos clínicos

Adult Still's disease

A review of the literature with reference to two clinical case reports

Cristina Valente*, M.S. José Barros**, Leopoldina Vicente***, M. J. Neto****

Resumo

A Doença de Still do adulto é uma doença sistémica, de causa desconhecida, traduzida clinicamente por um quadro febril prolongado acompanhado de manifestações articulares e de um exantema evanescente. Não havendo quaisquer dados laboratoriais ou imagiológicos específicos, o diagnóstico é clínico e de exclusão.

Os autores descrevem dois casos clínicos, diagnosticados segundo os critérios de Reginato e Medsger, em dois jovens, um do sexo masculino e outro do sexo feminino, internados por um síndrome febril, e fazem uma revisão da literatura, alertando, assim, para uma doença que não é de modo nenhum incomum, estimando-se em algumas centenas os casos descritos na literatura mundial.

Palavras chave: doença de Still do adulto, síndrome febril indeterminado, exantema evanescente

Abstract

Adult Still's disease is a systemic illness of unknown aetiology. The clinical features are high fever, arthralgias and an evanescent rash. Since there are no clinical, laboratory or histological pathognomonic markers, the diagnosis of Adult Still's disease is made by exclusion.

The authors describe two clinical cases, diagnosed using the Reginato and Medsger criteria, in two young people, one a man of 18 years and the other a woman of 28 years, both admitted for prolonged fever. A review of the literature is made, highlighting an un-

common disease with a worldwide reported number of cases in the order of several hundred.

Key words: adult Still's disease, fever of unknown origin, evanescent rash

Introdução

Descrita pela primeira vez em 1971 por Bywaters¹, a Doença de Still do Adulto (DSA) é cada vez mais uma causa de síndrome febril indeterminado^{2,3,4}.

A DSA corresponde, na idade adulta, à forma sistémica da artrite crónica juvenil⁵. Na série de Cush⁶, 19% dos doentes com DSA terão tido um episódio semelhante na sua infância.

Para muitos autores, esta entidade caracteriza-se pela tríade clássica, que consiste numa febre elevada e prolongada, oscilando entre os 39-40°C, poliartralgias e exantema. Acompanham-na frequentemente uma odinofagia, de aparecimento brusco, um quadro de hepatosplenomegalia e poliserosite^{4,5,6,8,9}.

É uma doença dos adultos jovens^{9,10}, predominante no sexo feminino, segundo algumas séries^{1,4,6,11,12}, ocorrendo a sua maioria entre os 16-35 anos^{1,9,7,13} em 78,5% dos casos¹¹; apesar disso, já foi descrita em idades mais tardias^{2,11,14,15}, mesmo acima dos 70 anos^{7,16}.

O sintoma inaugural é em geral a febre¹, referida em cerca de 96% dos casos⁵, sendo superior a 40°C na quase totalidade dos doentes^{7,13,17}; habitualmente, é intermitente, com um ou dois picos diários de predomínio vespertino^{5,7,9,10,18} e precedida de arrepios; a duração da febre é sempre prolongada (mais que duas semanas), acompanhada de emagrecimento, com ou sem alteração do estado geral¹⁹. Associa-se-lhe frequentemente uma taquicardia sinusal^{9,19}, presente mesmo nos períodos de apirexia⁷.

As manifestações articulares ocorrem sob a forma de artralgias (na maioria das vezes)^{7,9,17} ou de artrite (metade dos casos). É característica uma poliartrite inflamatória aguda ou subaguda, migratória^{7,18}, que logo se torna simétrica^{6,7,9,19}, tanto nas pequenas como nas grandes articulações^{7,19}, sendo, por ordem de frequência, na série de Cush⁶, os joelhos e os punhos as articulações mais afectadas inicialmente, seguindo-se as interfalângicas, tornozelos e cotovelos. Segundo alguns autores, é característico o atingimento das articulações intercárpicas^{1,11,20} e carpometacárpicas^{11,18}. Para alguns, as alterações radiológicas com valor diagnóstico são a carpíte centrada ao nível do grande osso, com tendência para a anquilose do carpo e das carpometacárpicas^{4,5,6,8,15,21,22}. Esta poliartrite pode desaparecer quando a DSA "cura", mas pode também tornar-se crónica e causar até, destruições osteoarticulares. Se existe sinovite, o líquido apresenta uma reacção inflamatória com predomínio de proteínas¹¹ e de polinucleares¹⁹.

* Assistente Eventual de Infecciologia

** Assistente Graduada de Infecciologia

*** Interna do Internato Complementar de Medicina Interna

**** Assistente Graduada de Medicina Interna

Serviço de Infecciologia e Serviço de Medicina Interna

Centro Hospitalar de Coimbra

Recebido para publicação a 09.06.96

As mialgias ocorrem frequentemente associadas às artralgias; geralmente, envolvem o pescoço, dorso, e músculos proximais dos membros, e exacerbam-se nos períodos de hipertermia^{2,5,7,10,13,19}; por vezes, a sua intensidade simula um quadro de miosite, mas com enzimas normais ou discretamente aumentadas⁷; há, no entanto, casos descritos de DSA associada a polimiosite²³.

Outra manifestação típica é um rash cutâneo do tipo morbiliforme¹³ ou maculopapular^{1,9,13,20} com pequenas máculas de cor rósea^{9,19} ou salmão^{5,10,21,24}, com cerca de 3 mm de diâmetro e contornos irregulares; raramente assume forma purpúrica⁷. Tem carácter evanescente^{9,19}, é discretamente pruriginoso^{5,9,10,18}, atinge sobretudo o tronco e a raiz dos membros¹⁸ e menos vezes as palmas e as plantas¹⁰; a face é raramente atingida. Surge com maior intensidade ao fim do dia, acompanhando os picos febris^{5,9,19,20} e desaparecendo com a apirexia^{7,13}, havendo, no entanto, autores que o referem mesmo na ausência de febre³. Em mais de metade dos casos, surge precocemente na evolução da doença, podendo reaparecer depois nos períodos de agudização¹⁰. Apesar de ser considerado por alguns um critério major de diagnóstico, não se detecta em cerca de 15% dos casos¹⁶; pelo contrário, a sua presença sugere fortemente o diagnóstico¹⁸.

A biópsia cutânea é inespecífica¹⁹, revelando sinais inflamatórios perivasculares com edema e infiltração por linfócitos e histiócitos⁷.

Ocorre odinofagia em cerca de 60% dos casos^{2,7,9,10}, podendo esta ser a primeira manifestação da doença e não indicadora de infecção^{4,11}; trata-se habitualmente de uma faringite não exsudativa¹³.

Existe hepato e esplenomegalia em percentagens que variam entre 30-59%^{7,9,10,11,13,19}. As adenopatias são também frequentes, sendo a região cervical a mais frequentemente envolvida²⁵. A hipertrofia ganglionar pode simular um linfoma⁷ e foi descrita recentemente uma associação de linfoma imunoblástico e DSA²⁶.

Os derrames pleurais e pericárdicos não são raros^{7,20}, tanto sob a forma de exsudados como transudados e, apesar de poder ocorrer atingimento miocárdico e endocárdico^{7,27}, a pericardite aguda é mais frequente^{1,7,10,19,22}, respondendo muito bem aos corticóides. A miocardite, documentada pela primeira vez por Bank et al. em 1985²⁷, embora rara, é considerada uma manifestação possível de DSA.

Embora possa existir um quadro de dores abdominais, náuseas e vômitos^{7,18}, raramente ocorre inflamação peritoneal^{13,19}.

O sistema nervoso pode ser atingido^{10,11}, havendo manifestações do tipo da confusão mental, paralisia facial periférica^{7,13,28}, epilepsia^{7,28}, meningoencefalite^{7,13,19,25} e mesmo lesões focais²⁹. O atingimento de ambos, siste-

ma nervoso central e periférico, é raro²⁸.

Raramente ocorrem lesões renais, mas estão descritas hematuria^{19,25}, proteinúria transitória^{6,25}, glomerulonefrite e nefrite intersticial^{7,19}.

O atingimento pulmonar manifesta-se sob a forma de infiltrados pulmonares fugazes^{7,11,13,22} ou de fenómenos de pleurite, embora haja raros casos descritos de falência respiratória^{22,30}. O Rx do tórax pode revelar espessamento ou derrame pleural ou, mesmo, atelectasias²².

A nível do olho, podem ocorrer conjuntivite e exsudados visíveis no exame do fundo ocular¹⁹.

Na DSA pode verificar-se todo este envolvimento sistémico e, mais raramente, podem ocorrer complicações, tais como amiloidose^{4,6,7,11,25,31,32} e CID^{7,10,11,14,19,25}. Estão também descritas doenças associadas à DSA, nomeadamente sarcoidose³, síndrome de Sjogren^{24,25}, arterite de Takayasu⁷ e, mesmo, hepatite aguda fulminante^{5,18,19}; doenças virusais têm também sido descritas, tais como rubéola, parainfluenzae, echovírus, VHB⁴, EBV, CMV e também o parvovírus B19, atribuindo-se a estes agentes o possível papel desencadeador da doença em indivíduos geneticamente predispostos^{12,28}. Wouters descreve três casos de DSA em que os possíveis vírus desencadeantes foram, respectivamente, o agente da rubéola em dois casos e o echovírus 7 em outro caso³³.

O diagnóstico de DSA é de exclusão, não havendo qualquer dado laboratorial ou imagiológico específico da doença¹⁰. Os critérios de diagnóstico variam de autor para autor, embora a conjugação de vários dados semiológicos seja comum; assim, segundo Reginato, tem de haver um critério major: febre, leucocitose, exantema ou artrite, e um ou mais critérios minor: poliserosite, odinofagia e envolvimento do SRE^{7,9,10}. Para Cush, Medsger e Christy, a DSA é caracterizada por uma febre elevada (>39°C), acompanhada de artralgias, artrite, rash evanescente, poliserosite, hepatosplenomegalia e leucocitose; o factor reumatóide e os anticorpos antinucleares (ANA) são negativos⁶.

Assim, enquanto a associação de um febre hética, sinais inflamatórios articulares, erupção morbiliforme, e hiperleucocitose (>15000) com culturas negativas sugere fortemente o diagnóstico de DSA¹⁹; a ausência de um destes elementos dificulta-o muito mais. Tem também importância para o diagnóstico a melhoria clínica após prova terapêutica com corticóides¹³.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com outras doenças, nomeadamente infecciosas, neoplásicas, granulomatosas e do tecido conjuntivo^{13,17,18}. De notar que, nas fases iniciais da doença, esta pode assumir formas atípicas¹⁰.

Como dados laboratoriais evocadores deste diagnóstico, salientam-se as alterações mais constantes: uma

leucocitose superior a 15000^{7,9,10,13,19} ou mesmo superior a 18000, com neutrofilia em 60% dos casos¹¹, uma anemia normocrômica e normocítica, geralmente moderada^{5,9,10,19} e trombocitose^{10,11,19}. A leucocitose pode, por vezes, persistir muito tempo mesmo com tratamento¹⁹. Apesar do referido, há casos descritos de DSA com valores normais ou diminuídos de leucócitos^{10,34}.

A VS encontra-se aumentada^{5,9} e em cerca de dois terços dos casos os valores ultrapassam os 100 mm na 1 hora^{13,19}; a PCR também está elevada¹⁹; existe na electroforese das proteínas séricas um aumento da alfa-2 e hipergamaglobulinemia^{4,7,10,11,18,19,25}, com particular aumento da IgG⁹. O complemento está, em geral, normal ou elevado^{4,11,25}.

A hipoalbuminemia (menor que 3,0 gr/dl) é um dado frequente^{7,10,11,13,19} e há um aumento moderado das transaminases e da fosfatase alcalina^{9,10,11,13,19,25}, não ultrapassando as duas vezes o valor normal.

O factor reumatóide e os ANA são negativos ou apresentam valores baixos^{5,9,10,11,19}, embora o AC anti-ds-DNA seja sempre negativo numa DSA⁹.

Pode encontrar-se, tal como ocorre na população em geral, um discreto aumento do ASTO, o que pode contribuir para atrasar o diagnóstico¹⁹.

Há elevação da ferritina plasmática^{8,11,17,21,25,35,36}, o que não se verifica nas outras doenças reumáticas^{21,25,36}, com valores anormalmente elevados (>4000 ng/ml), sugerindo-se este valor como possível marcador, quer de diagnóstico^{10,35}, quer de controlo terapêutico^{2,7,8,9,11,19,25}. Desconhece-se o motivo por que aquela proteína sobe nesta doença, pensando-se que a citólise hepática que ocorre frequentemente na DSA possa acentuar a elevação da ferritina sérica³⁷. Verifica-se também um aumento da haptoglobina¹³. A tipagem do HLA não mostrou associação consistente^{4,11}.

Quanto ao aspecto histológico, a medula óssea revela um infiltrado inflamatório inespecífico^{5,10,20} e a nível dos órgãos do SRE há quase sempre uma hiperplasia inflamatória^{2,9,19,26}, podendo achar-se também uma plasmocitose reaccional²⁰. Recentemente foi descrito um caso de mucinose cutânea difusa, não referida anteriormente¹⁸.

Em estudos publicados e quando realizada a biópsia hepática, esta revelava infiltrados dos tractos portais, constituídos sobretudo por células mononucleares e, por vezes, associados a hepatite focal mínima com necrose ou lesão de esteatose, e fibrose portal de pequena intensidade⁵. Também Troita et al. (1993) descreveram recentemente características histológicas que simulam um linfoma²⁶.

A escolha inicial do tratamento da DSA vai para os salicilatos nas doses de 100 mg/Kg/dia^{2,7,13,19}, sendo os AINE⁶ uma das alternativas, como, por exemplo, o

naproxeno² e a indometacina, este último administrado na dose de 50 mg 4 id¹³. Os corticóides, usados como terapêutica de segunda linha, devem ser reservados para os casos em que existe poliserosite, miocardite ou envolvimento do sistema nervoso central e, ainda, quando os fármacos atrás descritos não controlam a actividade sistémica nem as manifestações articulares da doença^{2,9,19}. A prednisolona, dada na dose de 1 mg/Kg/dia, deve ser de longo curso¹⁹ até um ajuste muito cuidadoso e paulatino da dose necessária para controlo da sintomatologia⁹. Nos casos mais severos, pode haver necessidade de associar outros fármacos, nomeadamente imunossuppressores³¹, tais como a ciclofosfamida ou o metotrexato em doses baixas, que também podem ser administrados isoladamente ou em alternativa^{9,10}, no entanto, a sua eficácia ainda não foi devidamente estabelecida. Outros medicamentos também utilizados, sem grande êxito, têm sido os sais de ouro^{9,10}, a d-penicilamina^{9,10,19}, a salazopirina⁹ e os antipalúdicos de síntese (ex:hidroxicloroquina)^{9,10,19}, estes últimos pouco usados pelo grande número de recorrências¹¹.

As complicações terapêuticas merecem destaque, visto que estas intercorrências podem pôr em risco a vida do doente; assim, as cataratas, nefrolitíase, osteoporose, necrose óssea, infecções oportunistas (tuberculose, por ex.) foram já descritas como podendo estar associadas ao tratamento⁶.

Apesar de ser reconhecida inicialmente como um doença de bom prognóstico, este é, em regra, reservado, havendo casos de remissão rápida e outros de evolução crónica com exacerbações⁹, mesmo após tratamento⁷; existe uma morbidade significativa associada a esta doença^{4,17}. As exacerbações são frequentes, mesmo alguns anos após o início da doença; as recorrências variam em frequência e severidade, mas os sintomas são habitualmente mais ténues do que no início da doença⁴.

A DSA apresenta duas vertentes clínicas: sistémica e articular, com evolução geralmente distinta: as formas de predomínio sistémico respondem geralmente a doses elevadas de salicilatos ou à corticoterapia e têm uma evolução benigna; os casos com predomínio articular podem ser rapidamente evolutivos, progredindo para lesões articulares graves¹⁰, destrutivas e deformantes^{5,7,10,19}.

Mesmo com os esteróides, a recorrência das manifestações sistémicas é comum, surgindo em quase metade dos casos, quando se faz a interrupção ou redução da dose⁵.

Apesar de alguns autores referirem que a DSA só raramente é causa directa de morte¹¹, a literatura diz que o pior prognóstico pode estar associado com as com-

plicações que possam ocorrer, como (por exemplo) a miocardite e a pericardite com tamponamento⁶, a falência respiratória, a CID²⁰, etc. A ausência de rash característico à data de apresentação está associada a uma remissão mais precoce²⁰.

Quanto à influência no decurso da gravidez, a literatura refere que aquela não afecta a DSA nem esta última tem influência na gravidez nem no crescimento fetal³⁸.

Casos clínicos

Caso 1

JJMP, 18 anos, sexo masculino, raça branca, estudante, natural e residente na Figueira da Foz, é internado no Serviço de doenças infecciosas para estudo de um síndrome febril com 15 dias de evolução, acompanhado de sudção e artralguas particularmente nos joelhos. Tinha já realizado alguns exames complementares através do médico assistente: hemograma revelando leucocitose, R. Widal, R. Wright, R. Paul-Bunnell negativas; ecografia abdominal normal. Estava medicado com eritromicina e antipirético sem melhoria.

História epidemiológica sem interesse. Antecedentes pessoais e familiares irrelevantes.

A primeira abordagem revelou um doente com um estado geral razoável, discreta palidez da pele e mucosas, temp-39°C; apresentava uma adenomegalia cervical dolorosa e uma hepatomegalia de 1 cm, indolor. Analiticamente: Hb 11,6 gr/dl; Ht 34,5%, eritrócitos 4.200.000 VGM 86,9 fl; leucócitos 30500(N 74,5%); plaquetas 454000; parâmetros bioquímicos normais, excepto albumina (29 gr/l) com proteínas totais de 81 gr/l.

Iniciou-se o estudo do síndrome febril, tendo sido realizados os seguintes exames complementares:

ECG e RX tórax normais; hemoculturas¹⁰ negativas; tuberculina a 3U - negativa; VS 105mm na 1ª hora, PCR 15 mg/dl; imunidade para a toxoplasmose, rubéola, CMV e EBV, serologias para VIH, sífilis, brucelose (incluindo IFA), febre tifóide - negativas; urina II sem alterações; FR, ASTO, cél LE, Waaler-Rose, normais; complemento - normal; broncofibroscopia normal com microbiologia do aspirado brônquico negativa em cultura para BK, germes banais e fungos; proteinograma com pico em alfa-2; medulograma revelando presença das três linhagens celulares normais com alterações megaloblásticas e mielocultura negativa (incluindo BK).

O doente continuava com febre e, por isso, foi instituído ibuprofeno na dose de 400 mg 3id ao 6º dia, não havendo melhoria; continuou com hipertermia e astenia marcada e sem outras queixas. O exame oftalmoscópico foi normal.

O controlo analítico ao 8º dia revelava um hemograma com os seguintes valores: Hb 10,8 mg/dl; Htc-32,1%;

leucócitos 23400(N 82,6%); laquetas 521000; VS 106 mm na 1ª hora.

Nesta altura, foram prescritos ferro oral e doxiciclina, esta última na dose de 200 mg/dia que não surtiu qualquer efeito, continuando o doente com febre e mialguas particularmente nos membros inferiores. Outros exames complementares foram efectuados: pesquisa de BK na urina (3 amostras) -negativa; serologias para Leptospira, Borrellia, Coxiella, Coxsackie vírus (2 amostras) -negativas; serologias para tuberculose e leishmania -negativas; AC antinucleares, antimitocondriais, antimúsculo liso - negativos; RX dos seios da face - normal; SACE - normal; factor VIII - normal; T3,T4,TSH - normais;TAC tóraco-abdominal "para além de um ligeiro aumento do volume do figado, não foram detectadas alterações dignas de registo, nomeadamente presença de adenomegalias mediastínicas ou abdominais nem presença de derrame".

Ao 38º dia, para além da febre, surge um quadro de poliartalgias sem artrite, e ao 42º dia, referência a dores a nível das pequenas articulações e aparecimento de um rash morbiliforme de predomínio no tronco que desapareceu no dia seguinte. Nesta altura, é posta a hipótese de DSA e inicia terapêutica com indometacina (44º dia) na dose de 100 mg 12/12h, tendo ficado apirético ao 4º dia após instituição do fármaco.

Analiticamente, apresentava uma VS de 124 mm na 1ª hora; leuc 24500(N 83,9%); Htc 28; VGM 78 fl; plaquetas 612000.

Por ter tido um episódio de melenas, realizou uma EDA que demonstrou a presença de uma bulbite erosiva e sufusões hemorrágicas da submucosa localizadas ao corpo do estômago.

Realiza um Rx do esqueleto que não demonstrou alterações e uma cintigrafia osteo articular que revelou alterações inespecíficas.

O estudo das subpopulações linfocitárias revelou um fenótipo imunológico normal.

O doente tem alta ao 51º dia, medicado com indometacina-100 mg 2 id, ranitidina, sucralfate e ferro oral.

Passadas 3 semanas, o doente voltou a ser internado por febre e agravamento das artralguas, com persistência da leucocitose e valores idênticos de Hb e de plaquetas; é instituído deflazacort, na dose de 80 mg/dia, tendo havido uma melhoria significativa das queixas e desaparecimento da febre.

A evolução foi boa, estando o doente, ao fim de um mês de tratamento, com bom estado geral, aumento ponderal, definitivamente apirético e referindo apenas discretas artralguas sobretudo matinais, localizadas aos punhos e articulações metacárpicas. Objectivamente, verificou-se um exame físico normal.

O controlo analítico mostrava um hemograma com

Hb 12 mg/dl, leuc 20 400 , plaq 487 000 e VS 32mm na 1ª hora; o doseamento da ferritina sérica, ao 24º dia de tratamento, foi de 118 ng/ml.

A conjugação da sintomatologia: síndrome febril com mialgias, artralgias, rash evanescente no tronco, atingimento linfadenopático com leucocitose mantida, anemia, trombocitose, elevação da VS, hipoalbuminemia levou ao diagnóstico de Doença de Still do Adulto.

Caso 2

MLVF, 24 anos, sexo feminino, raça branca, doméstica, natural e residente em Torres Novas. Foi internada no Serviço de Medicina em 28/7/95 por um síndrome febril arrastado.

Referia ter adoecido um mês antes do internamento com odinofagia incaracterística, à qual se seguiu a instalação de febre; esta era diária, com predomínio vespertino, elevada, atingindo mais de 40°C e acompanhada de arrepios e suores. Concomitantemente, referia mialgias intensas e generalizadas e artralgias simétricas das articulações escápulo-umerais, coxofemorais, tibiotársicas, metacarpofalângicas e metatarsofalângicas. Referia também adinamia, anorexia e emagrecimento de 3 Kg em um período de 4 semanas. Consultou o médico de família, tendo sido medicada com doxiciclina. Por agravamento do quadro clínico, recorreu ao serviço de urgência do C. H. C., tendo sido internada.

Negava ingestão de queijo fresco ou produtos lácteos não pasteurizados, transfusões sanguíneas, estadas fora do País, contactos recentes com animais, casos semelhantes no agregado familiar ou área de residência; negava quaisquer outros sintomas para além dos referidos. Os antecedentes familiares e a história pessoal eram irrelevantes.

Ao exame objectivo apresentava febre elevada (41°C), facies "séptico", taquicardia rítmica (110 ppm), sinais inflamatórios das articulações dos punhos, metacarpofalângicas e tibiotársicas; era evidente um rash maculopapular de cor rósea, limitado às faces internas e anteriores das coxas, que surgia nos períodos febris e desaparecia nos períodos de apirexia.

A primeira abordagem laboratorial revelou uma anemia normocítica e normocrômica com hemoglobina de 11,4 gr/dl, leucocitose (21.500/mm³) com neutrofilia (89.1%) e trombocitose de 556.000/mm³, VS 115mm na 1ª hora e PCR 17,7mg/dl. O Rx do tórax era normal. Iniciou eritromicina oral, na dose de 500 mgr de 6/6 horas. A febre manteve-se com as mesmas características: diária, com predomínio vespertino (Fig. 1), acompanhada do rash anteriormente descrito. Persistiam as mialgias, os sinais inflamatórios das articulações com grande impotência funcional e taquicardia permanente. Ao 5º dia de internamento, surgiu uma dor torácica



Fig. 1 - Articulação do punho - sinais de carpíte

esquerda, com características pleuríticas, acompanhada de tosse não produtiva e dispneia. Os exames clínico e radiológico evidenciaram a existência de derrame pleural bilateral e alargamento da silhueta cardíaca. Para esclarecimento da situação clínica, realizou sucessivos exames complementares de diagnóstico: glicemia, ureia, creatinina, provas hepáticas, enzimas musculares e urina do tipo II - sem alterações.

Electro e imunolectroforese das proteínas séricas (G/L): albumina 21,7, α_1 -5, α_2 -9,5, β -7,3, γ -12,3; IgA-2,4, IgM-2,3 e IgG-14,6.

Hemoculturas e uroculturas-negativas; reacção de Mantoux a 2U negativa; serologias para toxoplasmose, CMV, EBV, HSV1 e 2, rubéola, HIV, VHB, VHC, Brucella, Salmonella, Coxiella, Borrellia, Legionella, Chlamydia, Mycoplasma, sífilis, Leptospira e tuberculose - negativas. ASO - normal; factor reumatóide e Waaler Rose - negativos; ANA, nomeadamente os antiDsDNA, ANCA, imunocomplexos circulantes - negativos.

Fracções do complemento sérico ligeiramente diminuídas: C3 0,81, C4 0,075 e CH100 <20; ecografia e TAC abdominais - sem organo ou adenomegalias.

O Rx tórax, a TAC torácica e o ecocardiograma revelaram a existência de derrame pericárdico moderado e derrame pleural bilateral. O exame citobacteriológico do líquido pleural foi sugestivo de exsudado, não bacteriano e não neoplásico. O LBA não evidenciou a presença de células neoplásicas e a biópsia transbrônquica foi normal; a biópsia pleural demonstrou "pleurite de carácter inespecífico"; no aspirado brônquico, as culturas foram negativas para germes banais e para BK.

Quando posta a hipótese de DSA foi feito o doseamento da ferritina sérica -3970 ng/ml (valor normal entre 10-115 ng/ml). Iniciou terapêutica com indometacina, na dose de 200 mg/dia, sem melhoria. Por existir um quadro de serosite pleuropericárdica iniciou corticóides (deflazacort), na dose de 80 mg/dia, em doses repartidas, com uma melhoria significativa da sintomatologia, nomeadamente da febre, poliserosite, artromialgias e rash, assim como



Fig. 2 - Articulação do punho - sinais de carpite

normalização das alterações laboratoriais, isto é, dos leucócitos, da hemoglobina, da VS e ferritina. A doente teve alta, orientada para a consulta externa, estando a fazer uma redução lenta e cautelosa dos corticóides, sem recorrência da doença; por persistência das queixas de artralgiás, de carácter crónico, com edema e impotência funcional das articulações metacarpo-falângicas e do carpo, realiza radiografia nesta altura, havendo evidência de anquilose cárpica (Fig. 2), alteração descrita na literatura como secura frequente da DSA.

Discussão

O primeiro caso clínico, além de apresentar as características major referidas por Reginato, apresentou todos os estudos microbiológicos, serológicos e imagiológicos negativos ou normais.

O diagnóstico diferencial deve ser estabelecido com 4 grupos de doenças: infecciosas, neoplásicas, doenças do tecido conectivo e doenças granulomatosas:

1) A febre, as artralgiás e o rash poderiam ser atribuídos a uma virose, mas a leucocitose com neutrofilia e a VS elevada não são sugestivas, para além de que todas as serologias realizadas foram negativas.

A endocardite infecciosa foi excluída, porque, apesar da febre, rash e manifestações articulares, não havia sopros, as hemoculturas foram negativas e o ecocardiograma normal.

A tuberculose, outra causa de síndrome febril prolongado, foi excluída, porque não havia lesões radiológicas torácicas, a reacção de Mantoux e a serologia foram negativas, bem como as pesquisas de BK na urina e LBA.

Foi também importante excluir uma borreliose; no entanto, e apesar de não haver história de picada de carpa e do atingimento cutâneo ser sob a forma de eritema migrans e só muito posteriormente haver atingimento articular, este é habitualmente mono ou oligoarticular; concomitantemente, a serologia também foi negativa.

Outras infecções sistémicas ou localizadas foram postas de parte perante a negatividade das serologias, exames

microbiológicos e normalidade da TAC torácica e abdominal.

2) Perante o quadro clínico de febre, artralgiás, hepatomegalia, adenopatia cervical, anemia e leucocitose, foi colocada no início a hipótese de doença hematológica; no entanto, o esfregaço de sangue periférico não revelou células malignas e o medulograma apenas mostrou alterações sugestivas de anemia das doenças crónicas. A TAC abdominal e torácica não evidenciou outras adenomegalias e a adenopatia cervical desapareceu ao fim de algum tempo com terapêutica anti-inflamatória, pelo que esta hipótese foi excluída, assim como foram excluídas neoplasias sólidas pela negatividade dos exames imagiológicos, endoscópicos e dos marcadores tumorais.

3) A existência de febre prolongada, manifestações articulares e dermatológicas, hepatomegalia, anemia, leucocitose e VS elevada obriga a excluir uma doença do tecido conectivo, nomeadamente lúpus eritematoso sistémico, vasculites de hipersensibilidade, poliarterite nodosa ou arterite de Takayasu; no entanto, a idade, o sexo masculino, a ausência de vasculite cutânea, e de atingimento renal ou neurológico, corroboradas pela ausência de marcadores imunológicos ou baixa do complemento sérico, fizeram afastar esta hipótese. A febre reumática, embora possa cursar com febre, rash e artrite, apresenta atingimento cardíaco e evidência de infecção estreptocócica precedente, o que não sucedeu neste doente.

4) O último grupo a considerar é o das doenças granulomatosas, nomeadamente a sarcoidose que foi excluída, já que o Rx do tórax e o SACE eram normais; contra a doença de Crohn existe a clínica e a normalidade dos exames radiológico e endoscópico.

Perante o quadro clínico apresentado no segundo caso clínico, foram colocadas várias hipóteses de diagnóstico, não confirmadas pelos exames complementares. As doenças infecciosas foram excluídas pela negatividade dos exames microbiológicos e serológicos; as doenças neoplásicas e granulomatosas foram afastadas pela normalidade dos exames imagiológicos e histológicos do pulmão e pleura; dentro das doenças reumáticas e imunológicas, foram postas de parte, por não existirem critérios diagnósticos o LES, as vasculites, a artrite reumatóide clássica e a febre reumática. O diagnóstico foi baseado nos seguintes critérios: febre hética com duração de mais de 2 semanas e resistente aos antibióticos, erupção maculopapular evanescente, artrite, leucocitose >12000/mm³ em pelo menos dois hemogramas, serosite e ferritina elevada, esta última considerada por alguns autores como marcador biológico da doença. A melhoria clínica, laboratorial e analítica após corticoterapia foi mais um dado diagnóstico, assim como a instalação de sinais clínicos e imagiológicos de carpite.

Bibliografia

1. Bywaters EGL: Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 1971;30:121-333.
2. Alves H, Simio A, Leitio J et al. Dois Casos de Doença de Still do Adulto. *Acta Reuma Port* 1994;XIX(2):83-93.
3. Cervera R, Gau-Junyent JM, Abis J et al. Adult Still's disease analysis of a series of 7 patients. *J Rheumatol* 1987;14(6):1206-1207.
4. Elkon KB, Hughes GRV, Bywaters EGL et al. Adult-Onset Still's disease twenty-year follow-up and further studies of patients with active disease. *Arthritis Rheum* 1982;25:647-654.
5. Romeu JC, Tavares V, Queiroz MV. Doença de Still do Adulto. *Acta Reuma Port* 1989;XIV(3):159-170.
6. Cush JJ, Medsger TA, Christy WC et al. Adult-Onset Still's disease clinical course and outcome. *Arthritis Rheum* 1987;30(2):186-194.
7. Melo MS. Doença de Still do Adulto. *Rev Port Reumatol* 1992;4(34):790-794.
8. Carrasco R, Ivorra J, Batlle E et al. Ferritina sérica y enfermedad de Still del adulto. *Rev Clin Esp* 1993;193(2):101.
9. Fonseca I, Ribeiro P, Verissimo T et al. Doença de Still do Adulto. *Rev Port Reumatol* 1993;4(37):871-875.
10. Lopes S, Nunes H, Ferreira E et al. Doença de Still do Adulto-Três casos clínicos. *Coimbra Médica* 1990;11:241-249.
11. Ohta A, Yamaguchi M, Kaneoka H et al. Adult's Still Disease: review of 228 cases from the literature. *J Rheumatol* 1987;14:1139.
12. Pouchot J, Ouakil H, Debin ML et al. Adult Still's disease associated with acute human parvovirus B19 infection. *Lancet* 1993;341(8855):1280-1281.
13. Case records of Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1989;321:34-43.
14. Tamura K, Kubota K, Kurabayashi H et al. Elderly onset of Adult Still's disease: report of a case. *Clin Rheumatol* 1994;13(1):117-118.
15. Wouters JMGW, Rijswijk MH, Putte LBA. Adult Onset Still's disease in the elderly: a report of two cases. *J Rheumatol* 1985;12:791-793.
16. Uson J, et al. Still's disease in a 72-year-old man. *J Rheumatol* 1993;29(9):1608-1609.
17. Milheiro R, Costa e Silva JM, Irfio B et al. Doença de Still do Adulto-Caso Clínico. *Arq Med* 1992;6(2):122-124.
18. Esdaile JM, Tannenbaum H, Hawkins D. Adult Still's disease. *Am J M* 1980;68:825-830.
19. Kahn MF, Delaire M. Maladie de Still de l'adulte. in: *Maladies systémiques*. Kahn MF, Peltier P (eds). Edition 2, Flammarion Paris: 197, 1985.
20. Phillips WG, Weller R, Handfield-Jones SE et al. Adult Still's disease. *Brit J Dermatol* 1994;130:511-513.
21. Ota T, Higashi S, Suzuki H et al. Increased serum ferritin levels in Adult Still's disease. *Lancet* 1987;1:562-563.
22. Cantor JP, Pitcher D, Hurd E. Severe Restrictive Pulmonary Defect in a patient with Adult-Onset Still's disease. *Chest* 1987;92(5):939-940.
23. Moreno AMJ, Citera G, Maldonado CJA et al. Adult Still's disease and inflammatory myositis. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11(6):659-661.
24. Bosch X, González-Clemente JM, Cervera R. Sjogren's disease with Adult Onset Still's disease. *J Rheumatol* 1989;16(6):847-848.
25. Ohta A, Yamaguchi M, Tsunematsu T et al. Adult Still's disease: a multicenter survey of Japanese patients. *J Rheumatol* 1990;17(8):1058-1063.
26. Trotta F, Dovigo L, Scapoli G et al. Immunoblastic Malignant Lymphoma in Adult Onset Still's disease. *J Rheumatol* 1993;20(10):1788-1792.
27. Bank I, Marboe CC, Redberg RF et al. Myocarditis in Adult Still's disease. *Arthritis Rheum* 1985;28(4):452-454.
28. Denault A, Dimopoulos MA, Fitzcharles M. Meningoencephalitis and Peripheral Neuropathy Complicating Adult Still's disease. *J Rheumatol* 1990;17(5):698-700.
29. Garrote FJ, Marco J, Obeso G et al. Aseptic meningitis and focal central nervous system involvement in a case of Adult Onset Still's disease. *J Rheumatol* 1993;20(4):765-767.
30. Hirohata S, Kamoshita H, Taketani T et al. Adult Still's disease complicated with adult respiratory distress. *Arch Intern Med* 1986;146:2409-2410.
31. Ishii T, Sasaki T, Muryoi T et al. Systemic amyloidosis in a patient with Adult Onset Still's disease. *Intern Med* 1993;32(1):50-52.
32. Editorials: Juvenile and Adult systemic-Onset Still's disease. *Lancet* 1990;336(8707):92.
33. Wouters JMGW, Van Der Veen J, Van de Putte LBA et al. Adult Onset Still's Disease and viral infections. *Ann Rheum Dis* 198 ;47:764-767.
34. Ponge T, Blaive-Cervi S, Alliaume C et al. Leucopénie et thrombopénie lors d'une maladie de Still. *Presse Med* 1993;22(2):81.
35. Van Reeth C, Moel G, Lasne Y et al. Serum ferritin and isoferritins are tools for diagnosis of active Adult Still's disease. *J Rheumatol* 1994;21(5):890-895.
36. Hernandez TG, Mola EM, Zamorano AF et al. Serum ferritin can be useful for diagnosis in Adult Onset Still's disease. *J Rheumatol* 1989;16(3):412-443.
37. Pouchot J, Damade R, et al. élévation de la ferritinémie au cours de la maladie de Still de l'adulte. *Presse Med* 1993;22(6):272.
38. Loët X, Daragon A, Duval C et al. Adult Onset Still's disease and Pregnancy. *J Rheumatol* 1993;20(7):1158-1161.