

# AVANÇOS NO CONHECIMENTO DA DOENÇA DE STILL DO ADULTO

Nuno CABANELAS, Patrícia FERREIRA, Maria Cristina ESTEVES, Fausto ROXO

## RESUMO

**Introdução:** A doença de Still do Adulto é uma doença de atingimento sistémico, natureza inflamatória e causa desconhecida. O conhecimento nesta área é ainda limitado, mas tem apresentado evolução nos últimos anos.

**Objectivo:** Partindo da apresentação de um caso clínico, pretende-se realizar uma revisão da informação conhecida sobre a doença de Still, com realce para as descobertas mais recentes.

**Métodos:** Pesquisa na Pubmed e Cochrane (1970-2009) com os termos *Adult-onset Still Disease*, e *Still Disease* por todos os artigos disponíveis, tendo sido seleccionados os considerados clinicamente e historicamente mais relevantes. Foi feita pesquisa complementar em publicações impressas (revistas científicas e livros de texto), e em outros *web sites* com informação considerada relevante. Os dados recolhidos são integrados na prática clínica com a apresentação do caso clínico com diagnóstico numa idade pouco típica.

**Resultados:** A Doença de Still do Adulto tem manifestações muito variáveis, sendo as mais típicas a febre de evolução característica, *rash* cutâneo evanescente e artralguas. Os resultados laboratoriais são inespecíficos, mas uma elevação da ferritina, especialmente da sua fracção glicosilada é altamente sugestiva. O tratamento recorre a anti-inflamatórios não esteróides, corticóides, imunossuppressores, e mais recentemente, a agentes biológicos.

**Conclusões:** Sendo uma doença muito rara, o conhecimento actual sobre a doença baseia-se em descrições isoladas de casos clínicos e estudos de séries com número limitado de doentes. Constata-se que não existem *guidelines* específicas, mas os conjuntos de critérios diagnósticos têm vindo a ser aperfeiçoados, bem como o conhecimento da fisiopatologia e do arsenal terapêutico, tornando-a, hoje em dia, uma entidade muito mais bem caracterizada.

N.C., P.F., M.C.E., F.R.: Serviço de Medicina I. Hospital Distrital de Santarém. Santarém

## SUMMARY

### NEW INSIGHTS IN ADULT STILL DISEASE'S KNOWLEDGE

**Introduction:** Adult Still's Disease has systemic consequences, an inflammatory origin and unknown etiology. Knowledge about this disease is still limited, but some evolution has occurred in the last few years.

**Aims:** Using a clinical case as example, the purpose of this paper is to review actual knowledge about Adult Still's Disease, giving special relevance to the most recent findings.

**Methods:** Search in Pubmed and Cochrane database (1970-2009) for the terms *Adult-onset Still's Disease* for all available papers. Those considered clinically and historically relevant were selected. An additional search was done in scientific journals and textbooks and other web sites. The information was analysed, using a clinical case in an atypical age as illustration.

**Results:** Adult Still's Disease as multiple manifestations, being fever, evanescent skin rash and arthralgia the most typical. Laboratorial parameters are inespecific, but high glycosilated ferritin is highly suggestive. Non-steroid anti-inflammatory, corticoids,

© 2011 CELOM

immunosuppressors, and recent biological agents are used in treatment.

Conclusion: Being uncommon, actual knowledge about this disease is based in isolated descriptions or very short series. There are no specific guidelines, but diagnostic criteria have been improved in recent years, as have the insights in pathophysiology and therapeutic resources.

## INTRODUÇÃO

A Doença de Still foi pela primeira vez descrita em 1897<sup>1</sup>, por George Still em crianças e posteriormente por Bywaters<sup>2</sup> em adultos, no ano de 1941. Dada a sua raridade, o conhecimento existente sobre ela teve origem fundamentalmente na análise de casos clínicos isolados e séries pequenas de doentes. A juntar à baixa frequência, manifestações sistémicas muito variáveis e pouco referenciadas, a inexistência de critérios diagnósticos uniformemente aceites e a ausência de *Guidelines* específicas, contribuem para que seja possivelmente subdiagnosticada.

Apesar disso, nos últimos anos, com a divulgação de cada vez mais casos, as manifestações estão cada vez mais bem caracterizadas, os mecanismos fisiopatológicos mais próximos de serem compreendidos e, com base nisso, estão já em investigação moléculas destinadas à terapêutica dirigida.

Neste artigo, partindo de um caso clínico, faz-se uma revisão sobre a Doença de Still do Adulto (DSA) à luz dos resultados dos mais recentes estudos publicados.

## MÉTODOS

Fez-se pesquisa nas bases de dados Pubmed (1970-2009) e Cochrane Database of Systematic Reviews (1970-2009), para artigos com resumo em inglês, utilizando as palavras-chave *Adult-onset Still's Disease* e *Still's disease*, tendo sido utilizado como filtro a palavra *adult*. De entre os obtidos, foram seleccionados os considerados clinicamente mais relevantes. Adicionalmente foi feita pesquisa, de acordo com a disponibilidade de acesso, em livros de texto, jornais e *web sites* que contivessem igualmente informação significativa.

### A Doença

É uma entidade pouco frequente com uma incidência estimada em 0.16 casos por 100000 habitantes/ano<sup>3</sup>. Atinge tendencialmente mais mulheres do que homens 3:2, com pico bimodal entre os 16 e 25 e os 35 e 45 anos<sup>3</sup>, no entanto foram reportados casos em doentes com mais de 80 anos<sup>4</sup>.

A etiologia permanece incerta, mas algumas associações a agentes infecciosos – citomegalovírus (CMV), Vírus Epstein-Barr (EBV), influenza A, parainfluenza, parvovírus B19, adenovírus, Vírus da hepatite B (HBV), Vírus da hepatite C (HCV), Coxackie B4, *Chlamydia pneumoniae*, *Yersinia enterocolítica*, *Brucella abortus*, *Borrelia burgdorferi* – foram já investigadas, conferindo hipoteticamente à DSA uma origem fisiopatológica semelhante à da artrite reactiva<sup>5</sup>. O aparecimento facilitado pela transmissão de um componente genético que altera o normal funcionamento do sistema imunitário também foi avaliado, detectando-se aumento do risco relativo em portadores dos HLA B-17, B-18, B-35 e DR-2<sup>6</sup>. Muitas outras associações genéticas têm sido implicadas, no entanto, mais uma vez, a enorme variabilidade fenotípica da doença, genotípica dos portadores e a sua raridade têm tornado esses achados pouco consistentes.

Na base das alterações fisiopatológicas da DSA está uma hiperactivação dos linfócitos Th1 do sistema imunitário, preferencialmente às células Th2. Desta forma, as citocinas relacionadas com a actividade dos primeiros - interleucina (IL)-2, IL-6, IL-8, IL-18, interferão (IFN) $\gamma$  e factor de necrose tumoral (TNF) $\alpha$  - apresentam maiores concentrações em comparação com as citocinas derivadas dos linfócitos Th2<sup>7</sup>. As IL 6 e 8, apresentam boa relação com a actividade clínica e laboratorial da doença. À IL-18 é atribuído um papel central nas manifestações da doença, pois pensa-se que desencadeie a libertação das outras citocinas e tenha um papel directo na mediação da lesão hepatocelular que é habitual<sup>8</sup>.

Com base nos principais estudos publicados, as manifestações clínicas mais frequentes são febre (98.6%), artralgia, artrite (83.7%), *rash* cutâneo (83.2%), odinofagia (69.8%), hepatomegália (39.3%), esplenomegália (43.5%), linfadenopatia (56.0%) e anemia (62.6%)<sup>4,6,9-19</sup>. O quadro 1, sumariza a frequência de aparecimento dessas características em cada uma das séries consideradas e na soma do total dos doentes nelas incluídos.

A febre na DSA assume um padrão típico, com picos diários ou bidiários de temperaturas muito altas (superiores a 39° C), geralmente à tarde, com retorno a temperaturas normais ou a valores sub-febris no próprio dia. Os

picos febris geralmente desencadeiam a exacerbação das restantes manifestações clínicas da doença<sup>20-21</sup>.

O *rash* habitualmente também apresenta um comportamento típico. Tem carácter evanescente, tornando-se mais intenso durante as exacerbações febris. Consiste numa erupção maculo-papular de cor rosada-salmão e atinge preferencialmente o tronco e a região proximal dos membros. Pode ser ligeiramente pruriginoso. A sua incidência é, na média dos estudos analisados, de cerca de 83.2%<sup>9-19</sup>. Por vezes pode surgir o fenómeno de Koebner<sup>6</sup>.

Histologicamente pode-se observar uma infiltração peri-vascular nas camadas superficiais da derme de linfócitos e histiócitos<sup>22</sup>, achados estes inespecíficos, mas que poderão ser úteis no diagnóstico diferencial com os síndromes vasculíticos ou com a Doença de Sweet, por exemplo. De notar que nem sempre na DSA o rash tem estas características, fazendo lembrar, mais uma vez a variedade semiológica com que a doença se manifesta. Num estudo iraniano, observou-se dermatografismo em 92% dos casos<sup>19</sup>.

A artrite estava presente em 83.7% dos doentes dos mesmos estudos<sup>9-19</sup>. Também é inespecífica e variável e mais exuberante durante os picos febris. O padrão mais frequente consiste num atingimento inicial, oligoarticular, com preferência pelos joelhos, tornozelos, punhos e cotovelos, com possível extensão ulterior às pequenas articulações da mão com um padrão simétrico, semelhante à artrite reumatóide. Após seis meses de doença activa, pode começar a notar-se diminuição do espaço articular, com osteólise peri-articular e progressão para anquilose entre 1.5 e três anos<sup>23</sup>. Pensa-se que as artralguas sejam ainda

mais frequentes que a artrite. São muito comuns as mialgias generalizadas.

A odinofagia associada a faringite não supurativa observa-se em cerca de 70% dos doentes<sup>9-14,16-19,24</sup>. A hepatomegália e elevação das transaminases e da fosfatase alcalina são achados igualmente frequentes, e para além da actividade da doença a toma de anti-inflamatórios não esteróides pode contribuir para tal. Esplenomegália, linfadenopatia e anemia são consequências descritas e muito comuns.

Com maior raridade podem ocorrer pleurite, derrame pleural, pericardite, miocardite, tamponamento cardíaco, nefrite intersticial, glomerulonefrite de curso subagudo, amiloidose<sup>25</sup> e colapso glomerular associado a proteinúria massiva e insuficiência renal rapidamente progressiva<sup>26</sup>. Estão descritos casos de púrpura trombocitopénica trombótica, aplasia eritróide e síndrome hemofagocitário<sup>27</sup>.

#### Exames complementares de diagnóstico

À semelhança dos achados semiológicos, as alterações laboratoriais que podem ocorrer na DSA são muito inespecíficas e comuns à esmagadora maioria dos processos inflamatórios. Marcadores mais específicos de determinadas doenças auto-imunes, como o Factor Reumatóide (FR) e os Anticorpos antinucleares (ANA's) terão de ser obrigatoriamente negativos, segundo algumas tabelas de critérios, para assumir o diagnóstico de DSA<sup>21,28</sup>.

Assim, elevação da proteína C reactiva (PCR), velocidade de sedimentação (VS), leucocitose, geralmente com neutrofilia, anemia normocítica normocrómica, e trombocitose reactiva constituem a tradução analítica mais co-

| Manifestações             | França Masson | França Andres | Holanda van de Putte | Noruega Evensen | Grécia Akritidis | Canada Pouchot | Turquia Pay | Turquia Mert | Irão Mehrpoor | India Bambery | India Singh | Taiwan Chen | Japão Ohta | Total       |
|---------------------------|---------------|---------------|----------------------|-----------------|------------------|----------------|-------------|--------------|---------------|---------------|-------------|-------------|------------|-------------|
| <b>Nº de doentes</b>      | 65            | 17            | 45                   | 13              | 16               | 62             | 95          | 20           | 28            | 18            | 14          | 82          | 90         | <b>565</b>  |
| <b>Mulheres (%)</b>       | 52            | 70.6          | SD                   | 23              | 50               | 45             | 52.6        | 60           | 75            | 55.6          | 35.7        | 72          | 82.2       | <b>56</b>   |
| <b>Febre (%)</b>          | 94            | 82            | 100                  | 100             | 100              | 100            | 99          | 100          | 100           | 100           | 100         | 100         | 100        | <b>98.6</b> |
| <b>Rash (%)</b>           | 85            | 77            | 82                   | 77              | 100              | 87             | 82          | 85           | 85            | 50            | 57          | 87          | 87         | <b>83.2</b> |
| <b>Artrite (%)</b>        | 69            | 47            | 98                   | 69              | 94               | 94             | 85          | 90           | SD            | 100           | 100         | 100         | 72         | <b>83.7</b> |
| <b>Odinofagia (%)</b>     | 68            | 35            | 42                   | 62              | 44               | 92             | 66          | 75           | 92            | SD            | 36          | 84          | 70         | <b>69.8</b> |
| <b>Hepatomegália (%)</b>  | 9             | 47            | SD                   | 23              | 0                | 44             | 45          | 40           | SD            | 83            | 57          | SD          | 48         | <b>39.3</b> |
| <b>Esplenomegália (%)</b> | 22            | 35            | 36                   | 23              | 38               | 55             | 42          | 25           | 32            | 56            | 57          | SD          | 65         | <b>43.5</b> |
| <b>Linfadenopatia (%)</b> | 48            | 35            | 71                   | 62              | SD               | 74             | 37          | 15           | 57            | 67            | SD          | SD          | 69         | <b>55.9</b> |
| <b>Anemia (%)</b>         | 50            | SD            | 69                   | SD              | 31               | 68             | 75          | 65           | SD            | SD            | 31          | SD          | 59         | <b>62.6</b> |

num da doença<sup>9-19</sup>. Pancitopenia deve alertar para síndrome hemofagocitária. A elevação das transaminases, fosfatase alcalina, Gama GT e bilirrubina refletem o atingimento hepático que pode ou não existir.

Um achado sugestivo de DSA é a elevação marcada da ferritina. Sendo um reagente da fase aguda da inflamação, esta encontra-se elevada em muitos distúrbios auto-imunes e infecciosos, no entanto a elevação da ferritinemia nesta doença tende a ser mais exuberante<sup>29</sup>. A fiabilidade diagnóstica para DSA dos valores da ferritina mostrou uma sensibilidade em torno de 80% e uma especificidade de cerca de 40% quando ocorre uma elevação de cinco vezes o limite superior do normal<sup>30,31</sup>. Pensa-se que estes valores ocorram por produção aumentada pelas células do sistema retículo-endotelial, por maior libertação pelos hepatócitos lesionados e por estimulação directa de citocinas como a IL-6, IL-1, IL-18 e TNF- $\alpha$ . A ferritinemia correlaciona-se bem com a actividade da doença sendo um bom marcador de resposta terapêutica.

Recentemente, ganhou grande relevância a fracção glicosilada da ferritina para o diagnóstico de DSA, na medida em que apresenta uma muito maior especificidade. Em indivíduos saudáveis essa fracção situa-se entre os 50 e os 80%, protegendo assim a proteína da degradação por enzimas proteolíticas. No entanto em estados inflamatórios, devido à alteração dos mecanismos de glicosilação, essa fracção reduz-se significativamente<sup>32</sup>. Neste contexto, valores de fracção de ferritina glicosilada inferiores a 20%

em combinação com uma ferritina total cinco vezes maior que o limite superior do normal, têm uma sensibilidade de 41% e uma especificidade de 93% para o diagnóstico de DAS<sup>30</sup>. A diminuição da fracção de ferritina glicosilada não se correlaciona tão bem com a actividade da doença, uma vez que permanece baixa muito tempo após a sua remissão<sup>33</sup>.

Com boa correlação com os valores de ferritina total e com maior especificidade investiga-se um novo marcador para a doença – a heme-oxigenase 1 (HO-1). É também um reagente de fase aguda com propriedades anti-inflamatórias mediadas por produtos de degradação do grupo heme. Está especialmente elevada nos raros casos que cursam com síndrome hemofagocitária<sup>34</sup>.

Em suma, a nível laboratorial, os achados mais proeminentes (mas inespecíficos) são a elevação da VS e PCR, a leucocitose, muitas vezes com neutrofilia, e a elevação das enzimas hepáticas, com FR e ANA's negativos. A ferritina e especialmente a sua fracção glicosilada ganham preponderância no presente. No futuro, novos marcadores poderão vir a ser descobertos e utilizados, sendo o exemplo mais flagrante a HO-1.

## CASO CLÍNICO

Apresenta-se o caso clínico de uma doente do sexo feminino, de 59 anos de idade, viúva, trabalhadora numa fábrica de colchões, que recorre ao Serviço de Urgência

Quadro 2 – Evolução dos parâmetros analíticos ao longo do internamento

|                      | 18-8             | 19-8            | 21-8            | 29-8            | 1-9          | 5-9          | 15-9            | 17-9            | 18-9       | 22-9 |    |
|----------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------|--------------|-----------------|-----------------|------------|------|----|
| Hb (g/dl)            | 12,5             | <b>10,3</b>     | <b>10,5</b>     | <b>10,3</b>     | <b>10,2</b>  | <b>10,5</b>  | <b>8,5</b>      | <b>8,2</b>      | <b>9,3</b> | 9,8  |    |
| Ferritina            | <b>&gt; 2000</b> |                 |                 |                 |              |              |                 |                 |            |      |    |
| Leucócitos (cél/s/l) | <b>12500</b>     | 8600            | 7600            | <b>10700</b>    | <b>17200</b> | <b>11900</b> | 6100            | 8400            | 6500       | 9900 |    |
| Neutrófilos (%)      | 79,3             | 79,7            | 83,5            | 78,1            | 84,6         | 70,2         | 67,7            | 77,3            | 69,7       | 73,4 |    |
| VS                   |                  |                 | <b>55</b>       | <b>35</b>       |              |              | <b>110</b>      | <b>105</b>      | <b>120</b> |      |    |
| Creatinina (mg/dl)   | 0,8              | 0,8             | 0,7             | 0,7             | 0,7          | 0,6          | 0,7             | 0,6             | 0,7        |      |    |
| TGO/TGP (U/L)        | <b>93/116</b>    | <b>65/93</b>    | <b>54/68</b>    | <b>74/70</b>    | 24/13        | 33/9         | 30/12           | 29/9            | 18/16      |      |    |
| LDH (U/L)            | 356              | <b>562</b>      |                 | <b>642</b>      | <b>451</b>   | <b>437</b>   | <b>420</b>      | <b>497</b>      | 389        |      |    |
| CPK (U/L)            | 32               |                 | 42              |                 |              |              |                 |                 |            |      | 10 |
| PCR (mg/dl)          | <b>19,9</b>      | <b>24,08</b>    | <b>22,1</b>     | <b>17,9</b>     | <b>16,45</b> | <b>11,62</b> | <b>8,54</b>     | <b>7,58</b>     | 1,96       |      |    |
| Sódio/K (mmol/L)     | 138/4,1          | 145/ <b>3,2</b> | 146/ <b>3,0</b> | 143/ <b>2,7</b> | 141/4,1      | 140/4,6      | 137/ <b>2,5</b> | 145/ <b>3,3</b> | 142/5,0    |      |    |

VS – velocidade de sedimentação; TGO – transaminase glutâmico-oxaloacética; TGP – transaminase glutâmico-pirúvica; LDH – lactato desidrogenase; CPK – creatina fosfo-cinase; PCR – proteína C reactiva; K – potássio

(SU) por febre, mialgias, artralguas e *rash* cutâneo. A febre tinha um dia de evolução e, à entrada, atingia os 39,5° C. As artralguas, com 48 horas de evolução, afectavam ombros, cotovelos, punhos, coxo-femorais e joelhos, simetricamente e com ritmo predominantemente inflamatório, embora sem sinais visíveis de artrite, e condicionavam impotência funcional quase total. O *rash*, máculo-papular, evoluía desde há uma semana, e atingia as coxas e tronco, poupando as palmas das mãos e as plantas dos pés, não era pruriginoso. As lesões desapareciam à digitopressão. Era referida odinofagia intensa iniciada no dia da admissão. Negava tosse, dispneia, alterações gastro-intestinais

ou génito-urinárias. Negava categoricamente qualquer exposição ambiental a substâncias tóxicas ou diferentes daquelas com que contactava habitualmente.

Tratava-se de uma doente diabética tipo 2, diagnosticada há cerca de sete anos. Relatava dois episódios de características semelhantes no passado, 15 e 25 anos antes, embora com quadro menos exuberante, sem repercussão significativa na qualidade de vida, e com remissão espontânea. Na sua família, uma tia materna, já falecida, padecera de patologia que cursou com deformação articular acentuada, mas que nem a doente nem os seus familiares souberam especificar. Negava alguma vez ter tido com-

Quadro 3 – Resultados da investigação diagnóstica 1

| Causas infecciosas                | res | Causas autoimunes       | res | Causas neoplásicas | res |
|-----------------------------------|-----|-------------------------|-----|--------------------|-----|
| IgM e IgG anti-CMV                | N   | TASO                    | N   | β2-microglobulina  | N   |
| HIV 1+2 e Agp24                   | N   | LE test                 | N   | CEA, α-FP          | N   |
| Anti-HCV; RNA-HCV                 | N   | Factor reumatóide       | N   | CA 15.3; CA 125    | N   |
| Huddleson                         | N   | Anticoagulante lúpico   | N   | CA 19.9            | N   |
| Widal                             | N   | Complemento C3 e C4     | N   | Cyfra 21.1         | N   |
| Acs Anti-Treponema pallidum       | N   | ECA                     | N   |                    |     |
| Acs Anti-Chlamydia pneumoniae     | N   | ANA's                   | N   |                    |     |
| Acs Anti-Bartonella sp            | N   | Anti-dsDNA              | N   |                    |     |
| Weil-Felix                        | IA  | Anti-SmRNP              | N   |                    |     |
| Acs anti-EBV                      | N   | Acs anti-músculo liso   | N   |                    |     |
| Borrelia Burgdorferi              | N   | Acs anti-mitochondriais | N   |                    |     |
| Mantoux                           | IA  | IgG, IgA, IgM           | N   |                    |     |
| Parvovírus B19                    | N   |                         |     |                    |     |
| Serologia Influenzae A e B        | N   |                         |     |                    |     |
| Serologia Echovírus (1 amostra)   | A   |                         |     |                    |     |
| Serologia CoxsackieA9 (1 amostra) | N   |                         |     |                    |     |
| Vírus Sincicial respiratório      | N   |                         |     |                    |     |
| Parasitológico das fezes          | N   |                         |     |                    |     |
| Cultura expectoração              | N   |                         |     |                    |     |
| Coproculturas                     | N   |                         |     |                    |     |
| Acs Anti-Histoplasma              | N   |                         |     |                    |     |

res – resultado; IA – infecção antiga; N – resultado normal ou negativo; Acs – anticorpos; HCV – vírus da hepatite C; HIV – vírus da imunodeficiência humana; EBV – Vírus Epstein-Barr; ECA – enzima de conversão da angiotensina; ANA's – anticorpos anti-nucleares

Quadro 4 – Resultados da investigação diagnóstica II

| Exame                               | Resultado  |
|-------------------------------------|--|
| Exame citoquímico de LCR            | Todos os achados dentro dos parâmetros normais   |
| Colonoscopia                        | Normal   |
| Ecocardiograma TT                   | AE ligeiramente dilatada, abaulamento do SIA para a direita sugestivo de aneurisma. IM ligeira, sem IA significativa. Sem imagens sugestivas de vegetações   |
| ETE                                 | Normal (sem vegetações)  |
| TAC Tóraco-abdominal                | Fina faixa de derrame pleural bilateral. Imagens ganglionares mediastínico-hilares, em relação com adenopatias (hilar direita e na janela aorto-pulmonar, ambas com 2 cm). Espessamento do tecido peri-bronco-vascular (fibrose mediastínica). Estase pulmonar basal bilateral, sem densificação do espaço aéreo ou pneumotórax. Microlitíase renal bilateral. Sem adenopatias abdominais. |
| Broncofibroscopia                   | Sem alterações, salvo acentuada palidez da mucosa da traqueia e árvore brônquica   |
| Lavado bronco-alveolar              | Sem alterações significativas  |
| Ecografia pélvica                   | Inteira e normal   |
| Electroforese das proteínas séricas | Ligeiro aumento no espectro das $\pm 2$ -globulinas, sendo normal nos restantes aspectos   |
| Microalbuminúria                    | 53 mg/litro  |
| Ferritina                           | > 2000 ng/ml   |
| ADA sérico                          | 84 UI/L (limite superior do normal 23UI/L)   |

LCR – líquido cefalo-raquidiano; TT – trans-torácico; ETE – ecocardiograma trans-esofágico; ADA – adenosina desaminase; AE – aurícula esquerda; SIA – septo inter-auricular; IM – insuficiência mitral; IA – insuficiência aórtica

portamentos de risco para doenças sexualmente transmissíveis ou feito transfusões. Os únicos animais com que tinha contacto eram pombos, que tinha no seu quintal.

Ao exame objectivo apresentava-se consciente, orientada e colaborante. Tinha as mucosas coradas e hidratadas. A tensão arterial era de 110/70 mmHg e a frequência cardíaca de 96 batimentos por minuto. Sem adenopatias detectáveis. Não se encontrou qualquer escara de inoculação. A auscultação cardíaca era normal, e a pulmonar revelava ferveres muito discretos na base direita. O abdómen era mole, depressível, não doloroso e não se palpavam massas nem organomegalias. A orofaringe estava hiperémica, mas sem exsudados nem ponteado purulento. A mobilização activa das articulações afectadas era impossibilitada pelas queixas algicas e a passiva produzia dor muito intensa, mas sem rigidez articular. Nenhuma das articulações apresentava tumefacção, rubor ou temperatura aumentada.

Analicamente apresentava leucocitose de 12500 células/ml, com 79,3% de neutrófilos, PCR de 19,9 e alteração das provas hepáticas, conforme se pode observar no Quadro 2.

A radiografia de tórax não tinha alterações significativas. Foi internada para investigação do quadro clínico.

Adoptando inicialmente, como mais provável, uma origem infecciosa, inicia antibioterapia empírica com doxiciclina (100 mg/dia) ao mesmo tempo que se desencadeava uma investigação diagnóstica para possíveis causas infecciosas, auto-imunes e neoplásicas (resumida nos quadros 3 e 4).

Na primeira semana de internamento, não houve melhoria sintomática e os resultados disponíveis dos exames complementares de diagnóstico (ECD's) foram inconclusivos. A febre seguiu um padrão com picos diários superiores a 38,5° C e muitas vezes a 39° C, seguidos de defervescência rápida. Não houve predomínio dos picos num horário preferencial do dia. (Figura 1). O rash exacerbava com o aumento da temperatura corporal.

Na segunda semana de internamento, as queixas articulares cederam parcialmente à medicação sintomática (Ibuprofeno 600 mg, 12/12 horas e Paracetamol 1 g 8/8 horas) mantinha odinofagia e houve aparecimento de cervicalgia intensa e rigidez, razão pela qual se fez uma punção lombar (ao nono dia de internamento). O líquido cefalo-raquidiano tinha características inteiramente normais e as suas culturas foram negativas. A antibioterapia com doxiciclina viria a ser alterada ao décimo dia, em função do

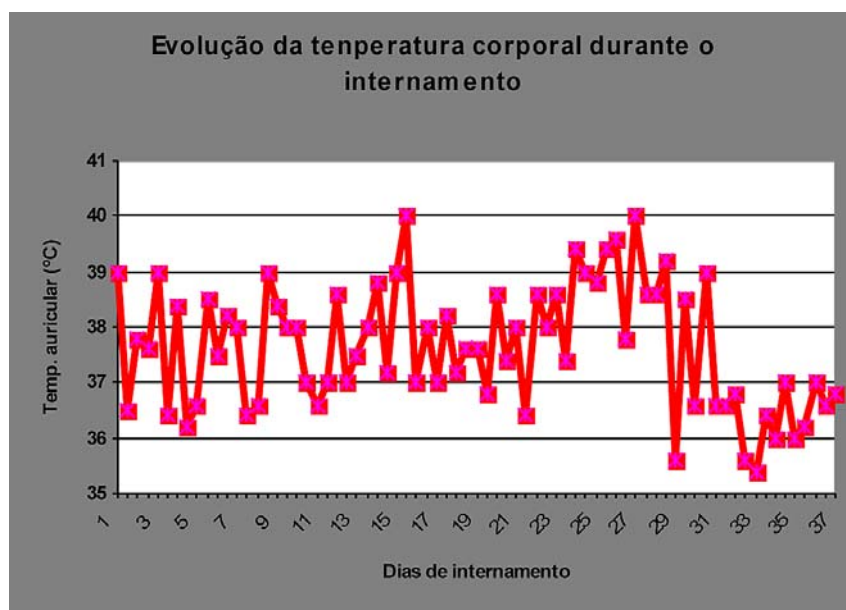


Fig. 1 – Evolução da temperatura auricular da doente ao longo dos dias de internamento

isolamento de *Staphylococcus hominis* nas hemoculturas e *Klebsiella pneumoniae* na cultura de expectoração e seus respectivos testes de sensibilidade antibiótica. Em ambos os casos concluiu tratar-se de microorganismos contaminantes das amostras e não houve resposta sintomática à antibioterapia dirigida (Ceftriaxone 1 g 8/8 horas, durante sete dias, e Piperacilina e Tazobactam 4.5 g de 6/6 horas, respectivamente) pelo que foi suspensa.

No final da terceira semana de internamento, os ECD's não permitiam confirmar nenhuma hipótese etiológica, ao passo que descartavam ou tornavam muito pouco prováveis algumas outras. Clinicamente, mantinha cervicalgias, mialgias e gonalgias, com exacerbações episódicas; o *rash* encontrava-se em remissão lenta, mas gradual, mas a febre mantinha as mesmas características. Teve duas dejecções sanguinolentas, ao décimo sétimo dia de internamento, motivo pelo qual fez colonoscopia, que foi normal. A doente denotava uma marcada deterioração do estado geral, com emaciação muscular gradual, palidez das mucosas, anorexia e adinamia.

Este agravamento do estado geral manteve-se na quarta semana. Nessa altura, as queixas articulares e o *rash* cutâneo tinham diminuído, mas a febre mostrava-se refractária a todas as medidas terapêuticas tentadas até então. A doente estava agora bastante debilitada, com menos sete quilogramas do que à entrada e anemicamente muito desgastada.

Da investigação diagnóstica realizada até àquela altura (quadros 3 e 4), os exames serológicos para infecções virais apenas indicaram resultados compatíveis com in-

fecção passada por vírus Epstein-Barr e Parvovírus B19.

A bateria de testes serológicos realizados, cujos resultados foram sendo disponibilizados ao longo do internamento, não mostrou resultados compatíveis com infecções por outros micro-organismos. O teste de Mantoux foi negativo. Os exames culturais – hemoculturas, uroculturas, culturas de expectoração e coproculturas – pedidos ao longo do internamento foram todos negativos (à excepção das amostras contaminadas referidas no relato da história clínica). O doseamento da enzima de conversão da angiotensina foi normal. O exame microscópico directo do líquido obtido no lavado broncoalveolar tinha características normais.

Durante a realização dos diversos hemogramas, não se observaram formas celulares com morfologia anormal. À entrada apresentava elevação das transaminases, com normalização progressiva ao longo do internamento. Os marcadores de auto-imunidade e tumorais mostraram-se igualmente dentro das faixas de valores consideradas normais. De entre os exames imagiológicos e endoscópicos realizados (descritos sumariamente na tabela 4), destaca-se, na tomografia axial computadorizada (TAC) tóraco-abdominopélvica, uma fina faixa de derrame pleural bilateral e duas adenopatias mediastínico-hilares com cerca de dois centímetros, com espessamento do tecido peri-bronco-vascular. A ferritininémia apresentava valores superiores a 10 vezes o limite superior do normal, sendo o valor exacto não determinado pelo laboratório, achado compatível com DSA.

Ao trigésimo dia de internamento, perante a baixa probabilidade de uma origem neoplásica ou infecciosa ditada pela evolução clínica e resultados analíticos e imagiológicos, decide-se iniciar tratamento com naproxeno, 500 mg duas vezes/dia, dado o facto de preencher critérios para DSA. Em 24 horas ficou apirética, com melhoria drástica subsequente de todas as manifestações. Teve alta ao 37º dia de internamento, medicada com 20 mg diários de prednisolona (por intolerância gástrica ao naproxeno).

Dada a excelente resposta terapêutica, que se veio a revelar mantida, não se avançou para investigação adicional, nomeadamente com biópsia das adenopatias mediastino-hilares detectadas na TAC.

Na consulta de *follow-up*, um mês após a alta, mantinha-se assintomática e iniciou desmame do corticóide, que

parou um mês mais tarde. Reiniciou a sua actividade laboral, mantendo-se clinicamente bem e sem qualquer sinal de recidiva ou novos sintomas.

## DISCUSSÃO

No caso clínico apresentado, tanto a clínica como os resultados dos ECD's apresentavam achados inespecíficos, mas muitas hipóteses diagnósticas, maioritariamente auto-ímmunes, infecciosas e neoplásicas, foram excluídas ou tornaram-se muito pouco prováveis, tanto pela apresentação e evolução clínica, como pela investigação por ECD's e pela resposta terapêutica. Não foi doseada a fracção glicosilada da ferritina, nem a HO-1, variáveis que poderiam acrescentar especificidade ao diagnóstico.

Atendendo aos três conjuntos mais consensuais de critérios para DSA (Quadro 5)<sup>31,35,36</sup> constata-se que, para todos eles, a doente apresentava manifestações que permitiam assumir o diagnóstico. Os critérios de Cush, mais antigos, têm uma sensibilidade de 84% para o diagnóstico de DSA, sendo a especificidade baixa<sup>13</sup>. Os de Yamagushi têm uma sensibilidade de 96.2% e uma especificidade de 92.1%<sup>13</sup>. Nos de Fautrel, mais recentes, esses valores são de 80.6% e 98.5%, respectivamente<sup>13</sup>.

No caso clínico apresentado a doente tinha todos os critérios de Yamaguchi *major* e dois *minor*. Quanto aos mais recentes critérios de Fautrel, apresentava cinco critérios *major* (a fracção glicosilada de ferritina não foi doseada) e dois *minor*.

A evolução da doença pode assumir três padrões: episódio único e auto-limitado com menos de nove meses de evolução de sintomas; padrão intermitente caracterizado por recidivas intermitentes e remissão completa entre os episódios; e forma crónica de atingimento predominantemente articular e que pode ser destrutivo. O início precoce de poliartrite e o envolvimento de ombros e ancas são preditores de desenvolvimento da forma crónica.

À semelhança da caracterização clínica e do diagnóstico, os aspectos relacionados com o tratamento estão descritos com base apenas em estudos de séries pequenas e casos clínicos isolados, dada a raridade da doença. O tratamento implica a introdução de diferentes grupos de fármacos, segundo a ocorrência ou não de resposta clínica. Assim, anti-inflamatórios não esteróides (AINE's), corticóides, anti-reumáticos e anticorpos específicos para mediadores do processo inflamatório são os recursos terapêuticos preconizados.

Quadro 5 – Conjuntos de critérios diagnósticos da DSA

| Critérios | Critérios major  | Critérios minor   | Requisitos para o diagnóstico   |
|-----------|--|---|---|
| Cush      | 1. febre diária > 39°C<br>2. rash evanescente<br>3. leucocitose > 12000 céls/ml<br>+<br>VS > 40<br>4. FR < 1:80 e ANA's < 1:100<br>5. anquilose carpal | 1. início < 35 anos<br>2. artrite<br>3. odinofagia<br>4. envolvimento hepático ou do SRE<br>5. serosite<br>6. anquilose do carpo ou tarso | - Cada critério <i>major</i> representa 2 pontos.<br>- Cada critério <i>minor</i> representa 1 ponto.<br>- Diagnóstico provável com > 10 pontos durante pelo menos 12 semanas<br>- Diagnóstico definitivo com > 10 pontos durante pelo menos 6 meses<br>+<br>Exclusão de causas outras causas |
| Yamagushi | 1. Febre > 39°C >1 semana<br>2. Artralgias > 2 semanas<br>3. Rash típico<br>4. Leucocitose > 10000<br>+<br>> 80% de granulócitos                       | 1. Odinofagia<br>2. Adeno ou esplenomegália<br>3. Atingimento hepático<br>4. FR < 1:80 e ANA's < 1:100                                    | 5 critérios dos quais 2 ou mais sejam <i>major</i><br>+<br>Exclusão de causas outras causas   |
| Fautrel   | 1. Febre com picos diários<br>2. Artralgias<br>3. Eritema transitório<br>4. Faringite<br>5. Neutrófilos > 80%<br>6. Ferritina glicosilada ≤ 20%        | 1. Rash maculo-papular<br>2. Leucocitose > 10000 céls/ml  | 4 critérios major ou 3 <i>major</i> e 2 <i>minor</i><br>+<br>Exclusão de causas outras causas   |

SER – sistema retículo-endotelial; FR – factor reumatóide; ANA's – anticorpos anti-nucleares; VS – velocidade de sedimentação. Os critérios apresentados pela doente estão destacados a azul.



Os fármacos de primeira linha são os AINE's, com preferência pela indometacina (800 mg, quatro vezes por dia) ou naproxeno (500 mg, duas vezes por dia). A resposta a esta classe é muito variável, estimando-se a percentagem de remissão sintomática completa, em monoterapia, em 10 a 15%<sup>37</sup>. O uso de AINE's na DSA, poderá estar associado a activação macrofágica e risco de Síndrome Hemo-fagocitário, difícil de distinguir de uma complicação da doença de base. Para monitorizar esta situação, o hemograma deverá ser vigiado frequentemente.

Mais de 80% dos doentes irá necessitar, em algum ponto da evolução dos seus sintomas, do tratamento com glicocorticóides, em adição ao AINE ou em monoterapia, com 46% requerendo uma dose de manutenção<sup>25</sup>. Prednisona (0.5 a 1 mg/kg/dia), ou em alternativa metilprednisona (1000 mg, três vezes/dia) são os esquemas terapêuticos mais utilizados, neste contexto. A percentagem de resposta atinge os 70%<sup>38</sup>.

No caso clínico apresentado, optou-se por iniciar o tratamento com 500 mg de naproxeno, duas vezes por dia, tendo ocorrido remissão muito satisfatória do quadro. Em virtude de este fármaco causar queixas gástricas à doente, optou-se pela sua substituição por prednisona, 20 mg por dia, igualmente com bons resultados, mais bem tolerada e sem necessidade de terapêutica adjuvante.

Em casos refratários aos corticóides (ou à associação destes com AINE's) ou para diminuir a dose destes necessária, pode-se recorrer à utilização de agentes anti-reumáticos, nomeadamente o metotrexato. Este interfere com a função neutrofílica e com a síntese de citocinas pró-inflamatórias como, por exemplo, o TNF $\alpha$  e a IL-6. Vários estudos têm conduzido a bons resultados terapêuticos com doses entre 10 e 30 mg por semana<sup>38-40</sup>. Outros fármacos deste grupo, menos bem estudados no tratamento da DSA mas com aparente benefício são a ciclosporina, azatioprina, ciclofosfamida, leflunomida, sulfasalazina, ouro, micofenolato mofetil e a imunoglobulina intra-venosa.

Os agentes biológicos têm emergido nos últimos anos como componentes do arsenal terapêutico para muitos distúrbios inflamatórios. Nos casos refratários de DSA, têm sido obtidos resultados bastante promissores com inibidores do TNF (etanercept, infliximab e adalimumab), inibidores dos receptores de IL-1 (anakinra), de IL-6 (tocilizumab) e com o rituximab. Esses resultados levam a que se prefira o recurso a estes fármacos em detrimento dos outros agentes anti-reumáticos, como alternativa nos casos de ineficácia do tratamento com metotrexato. No entanto, tanto a caracterização dos efeitos secundários como a determinação dos esquemas posológicos mais eficazes carecem de investigação adicional.

## CONCLUSÃO

Durante muitos anos, o conhecimento da DSA baseou-se em relatos de casos isolados e em publicações de séries de pequena dimensão. Com o acumular de estudos clínicos nos últimos anos, alguns com um número considerável de doentes, a sua caracterização tem vindo a sofrer uma evolução gradual. Desta forma, as manifestações clínicas da doença estão relativamente bem definidas, apesar de o seu espectro ser muito variável e alargado. A patofisiologia tem muitos aspectos comuns à maioria dos outros processos inflamatórios, no entanto a etiologia permanece desconhecida, pese o facto de múltiplos factores terem vindo a ser implicados, como a herança genética e as infecções virais.

No respeitante ao diagnóstico, apareceram conjuntos de critérios, cuja sensibilidade e especificidade são maiores (critérios de Yamagushi e Fautrel). Atenção cada vez maior é hoje prestada à investigação de marcadores laboratoriais mais específicos como são a fracção glicosilada de ferritina e a HO-1, com resultados promissores. Convém sempre recordar que para estabelecer o diagnóstico de DSA, ter-se-ão de excluir categoricamente outras patologias auto-imunes, infecciosas e neoplásicas.

Quanto ao tratamento, novos fármacos e esquemas terapêuticos têm sido empregues com sucesso, em casos refratários ao tratamento tradicional com AINE's, corticóides ou metotrexato. Neste contexto, os anticorpos monoclonais que contrariam especificamente mediadores inflamatórios envolvidos na fisiopatologia da doença (TNF $\alpha$ , IL-1 e IL-6) têm ganho popularidade.

No caso apresentado, ilustrou-se o processo diagnóstico de uma doença que é, para todos os efeitos, de ocorrência muito rara, e que requer um elevado índice de suspeição e a realização de uma investigação exaustiva para exclusão de uma extensa lista de doenças mais frequentes e bem caracterizadas. A resposta ao tratamento foi muito satisfatória, pondo fim a um processo consumptivo e debilitante progressivo, e devolvendo a esta doente o bem estar e a vida activa.

### Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

### Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## BIBLIOGRAFIA

1. STILL G: On a form of chronic joint disease in children. *Med Chir Trans* 1897;80:47-60.9 (Reprinted in: *Arch Dis Child* 1941;16:156)
2. BYWATERS E: Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 1971;30:121-133
3. MAGADUR J, BILLAUD E, BARRIER J: Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France. *Ann Rheum Dis* 1995;54(7):587-590
4. PAY S, TURKÇAPAR N, KALYONCU M: A multicenter study of patients with adult-onset Still's disease compared with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol* 2006;25:639-644
5. WOUTERS J, VAN DER VEEN J, VAN DE PUTTE J: Adult onset Still's disease and viral infections. *Ann Rheum Dis* 1988; 47:764-7
6. POUCHOT J, SAMPALIS J, BEAUDET F: Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991;70(2):118-136
7. CHEN D, LAN J, LIN F et al: Predominance of Th1 cytokine in peripheral blood and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1300-6
8. KAWASHIMA M, YAMAMURA M, TANIAI et al: Levels of interleukin-18 and its binding inhibitors in the blood circulation of patients with adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 2001; 44:550-560
9. OHTA A, YAMAGUCHI M, TSUNEMATSU T et al: Adult Still's Disease: a multicenter survey of Japanese patients. *J Rheumatol* 1990;17(8):1058-63
10. CHEN D, LAN J, HSIEH T et al: Clinical manifestations, disease course, and complications of Adult-onset Still's Disease in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2004;103(11):844-852
11. MASSON C, LE LOET X, LIOTE F et al: Adult Still's Disease: part I. Manifestations and complications in sixty-five cases in France. *Rev Rheum Engl ed* 1995;62(11):748-757
12. ANDRES E, KURTZ J, PERRIN A et al: Retrospective monocentric study of 17 patients with adult Still's disease, with special focus on liver abnormalities. *Hepatogastroenterol* 2003;50(49): 192-5
13. KONTZIAS A, EFTHIMIOU P: Adult-onset Still's Disease. Pathogenesis, clinical manifestations and therapeutic advances. *Drugs* 2008;68(3):319-337
14. MERT A, OZARAS R, TABAK F et al: Fever of unknown origin: a review of 20 patients with adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol* 2003;22(2):89-93
15. BAMBERY P, THOMAS R, MALHOTRA H et al: Adult onset Still's disease: clinical experience with 18 patients over 15 years in northern India. *Ann Rheum Dis* 1992;51(4):529-532
16. SINGH S, SAMANT R, JOSHI V: Adult onset Still's Disease: a study of 14 cases. *Clin Rheumatol* 2008;27:35-39
17. AKRITIDIS S, SAKKAS L.: Adult onset Still's disease. 16 cases. *Presse Med* 1995;24(26):1207-8
18. EVENSEN K, NOSSENT H: Epidemiology and outcome of adult-onset Still's disease in Northern Norway. *Scan J Rheumatol*. 2006;35(1):48-51
19. MEHRPOOR G, OWLIA M, SOLEIMANI H et al: Adult-onset Still's disease: a report of 28 cases and review of the literature. *Mod Rheumatol* 2008;18:480-5
20. LARSON E: Adult Still's disease – recognition of a clinical syndrome and recent experience. *West J Med* 1985;142:665-7
21. PEREIRA-DA-SILVA J: Oligo ou Poliartrites. Pereira da Silva J, *Reumatologia Prática*. Coimbra 2003;Cap23
22. ELKON K, HUGHES G, BYWATERS E 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
23. MEDSGER Jr T, CHRISTY W: Carpal arthritis with ankylosis in late onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 1976;19:232-242
24. NGUYEN K, WEISMAN M: Severe sore throat as a presenting symptom of adult onset Still's disease: A case series and review of literature. *J Rheumatol* 1997;24:592-7
25. EFTHIMIOU P, PAIK P, BIELORY L: Diagnosis and management of adult Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2006;65:564-572
26. KUMAR S, SHEAFF M, YAQOUB M: Collapsing glomerulopathy in adult still's disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43:e4-10
27. CARVALHO F, RODRIGUES A, ANDUJAR C: Síndrome hemofagocitária e Doença de Still do Adulto. *Rev Port Med Int* 2005;12(2):77-81
28. EASTMOND C: Seronegative spondarthropaties. In: Weatherall DJ, Ledingham JG, Warrell DA, *Oxford Textbook of Medicine*, third edition. Oxford University Press 1996:2973-4
29. MEIJVIS S, ENDEMAN H, GEERS A et al: Extremely high serum ferritin levels as diagnostic tool in adult-onset Still's disease. *Neth J Med* 2007;65(6):212-4
30. FAUTREL B, LE MOEL G, MARCOUX B et al: Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2001;28(2):322-9
31. YAMAGUSHI M, OHTA A, TSUNEMATSU T et al: Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992;19:424-430
32. FAUTREL B: Ferritin levels in adult Still's disease: any sugar? *Joint Bone Spine* 2002;69(4):355-7
33. VIGNES S, LE MOEL G, FAUTREL B et al: Percentage of glycosylated serum ferritin remains low throughout the course of adult Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2000;59:347-350
34. KIRINO Y, TAKENO M, IWASAKI M et al: Increased serum HO-1 hemophagocytic syndrome and adult-onset Still's disease: use in the differential diagnosis of hyperferritinemia. *Arthritis Res Ther* 2005;7(3):R616-24
35. CUSH J, MEDSGER J, HERBERT D et al: Adult-onset Still's disease. Clinical course and outcome. *Arthritis Rheum* 1987;30:186-194
36. FAUTREL B, ZING E, GOLMARD L et al: Proposal for a new set of classification criteria for adult onset Still's disease. *Medicine (Baltimore)* 2002;81(3):194-200
37. MASSON C, LE LOET X, LIOTE F et al: Adult Still's disease. Part II. Management, outcome, and prognosis factors. *Rev Rheum Engl* 1995;62(11):758-765
38. WOUTERS J, VAN DE PUTTE L: Adult-onset Still's disease; clinical and laboratory features, treatment and progress of 45 cases. *Q J Med* 1986;61:1055-65
39. FAUTREL B, BORGET C, ROZENBERG S et al: Corticosteroid sparing effect of low dose methotrexate treatment in adult Still's disease. *J Rheumatol* 1999;26:373-8
40. FUJII T, AKIZUKI M, KAMEDA H et al: Methotrexate treatment in patients with adult onset Still's disease – retrospective study of 13 Japanese cases. *Ann Rheum Dis* 1997;56:144-8