

DOENÇA DE STILL DO ADULTO

Como Causa de Síndrome Febril Indeterminado

Marco DIOGO, João SOARES, Teresa PIMENTEL, Adelina FERREIRA

RESUMO

A síndrome febril indeterminada permanece um dos grandes desafios com até 50% dos casos a permanecerem sem diagnóstico. A doença de Still do adulto caracteriza-se tipicamente por febre elevada, artralgias, *rash*, faringite e serosite, linfadenopatias e hepatoesplenomegalia, com elevação dos marcadores inflamatórios e transaminases e um estudo imunológico negativo. Os autores apresentam um homem de 46 anos com internamentos prévios por síndrome febril indeterminado que se apresentou com febre e sintomas gerais com três semanas de evolução. Há a destacar do estudo realizado anemia, elevação das transaminases e dos marcadores inflamatórios, esplenomegalia e estudo serológico e imunológico negativo. O doente desenvolveu posteriormente um rash cutâneo e poliartralgias. Após introdução de corticoterapia ocorreu resposta sintomática e analítica. Trata-se de uma doença heterogénea, rara e sem um marcador que se constitua como um verdadeiro *gold standard* tornam a doença de Still do adulto uma doença de difícil diagnóstico.

SUMMARY

ADULT-ONSET STILL DISEASE

As the Cause of Fever of Unknown Origin

Fever of unknown origin remains a diagnostic challenge with up to 50% of unexplained cases. Adult-onset Still disease typically present high fever, arthralgia, rash, pharyngitis and serositis, lymphadenopathy and hepatoesplenomegaly, inflammatory markers and hepatic enzymes elevation and negative immunological study. The authors present a 46-year old man with previous admissions for fever of unknown origin with a 3-week history of fever and systemic symptoms. The study disclosed anaemia, inflammatory markers and hepatic enzymes elevation, esplenomegaly and negative serological and immunological studies. The patient posteriorly presented polyarthralgies and cutaneous rash. The introduction of corticotherapy resolved symptoms and laboratories alterations. Adult-onset Still disease is a heterogeneous and rare disease and the lack of serologic markers as a true *gold standard* makes diagnosis difficult.

M.D., T.P., A.F.: Serviço Medicina II. Hospital São Marcos. Braga

J.S.: Serviço de Gastroenterologia. Hospital São Marcos. Braga

© 2010 CELOM

INTRODUÇÃO

A maioria das situações que cursam com febre é prontamente diagnosticada. Quando a febre persiste, uma investigação etiológica mais extensa deve ser realizada¹.

A definição de Petersdorf em 1961 define a síndrome febril indeterminado (SFI) como uma doença febril com pelo menos três semanas de evolução, com temperaturas acima dos 38,3° C em pelo menos duas ocasiões e ausência de um diagnóstico decorrida uma semana de investigação^{1,2}. De destacar *a posteriori* o enfoque da investigação poder ter lugar em ambulatório e a subdivisão, com interesse em termos de diagnóstico diferencial, nas formas clássica, nosocomial e em doentes imunodeprimidos (incluindo doentes HIV)^{1,2}.

Apesar dos avanços em termos de técnica de diagnóstico, o SFI constitui um grande desafio com até 50% das situações (dependendo das séries) a permanecerem sem diagnóstico (e com tendência a aumentar nos estudos mais recentes) e a apresentarem um diagnóstico diferencial dos mais extensos na nossa prática diária².

As doenças autoimunes constituem um grupo importante de patologias (englobadas na forma clássica do SFI) onde se destaca a doença de Still do adulto (DSA). A DSA é descrita pela primeira vez em 1971, com cerca de 300 casos descritos na literatura até 2005, sendo um distúrbio sistémico inflamatório de etiologia desconhecida³. Caracteriza-se por febre elevada, artralguas ou artrite, rash transitório tipicamente maculopapular e não pruriginoso, faringite e serosite, linfadenopatias e hepatoesplenomegalia, com elevação dos marcadores inflamatórios e das transaminases e um estudo imunológico negativo. Tratando-se de uma doença heterogénea e ambígua na sua definição, com uma incidência de 1 a 3 casos/milhão/ano e uma baixa prevalência com menos de 10 casos por milhão e sem marcadores serológicos que se constituam como um verdadeiro *gold standard* tornam a DSA uma doença de difícil diagnóstico^{3,4}.

CASO CLÍNICO

Doente de 46 anos, sexo masculino, raça caucasiana, residente em Braga, marceneiro de profissão.

Em termos de antecedentes pessoais há a referir dois internamentos há cinco anos e há dois meses por uma síndrome febril indeterminada (tendo tido alta após desaparecimento da febre e sem diagnóstico). Sem medicação regular ou alergias conhecidas. Sem hábitos tabágicos, com ingestão esporádica de bebidas alcoólicas. Sem consumo de drogas ilícitas ou de substâncias naturais de qualquer origem.

Recorre ao serviço de urgência por apresentar desde há três semanas febre de carácter intermitente (superior a 39° C) sem padrão definido associada a astenia, adinamia e mialgias generalizadas. Sem qualquer outra sintomatologia específica de órgão nomeadamente odinofagia, náuseas ou vômitos, dor abdominal ou diarreia, sintomas respiratórios ou urinários, lesões cutâneas ou variações ponderais.

Ao exame objectivo apresentava-se consciente e colaborante, febril (temp.ax. 38,5° C) com restantes sinais vitais sem alterações. Sem evidência de dificuldade respiratória ou alterações auscultatórias. Abdómen sem organomegalias ou massas palpáveis, orofaringe sem rubor ou exsudados. Sem adenomegalias palpáveis ou rash cutâneo. Exame neurológico sem alterações. Restante exame objectivo sem alterações

Dos meios auxiliares de diagnóstico há a destacar no hemograma uma anemia (Hb 9,9 gr/dl) normocrómica/normocítica, leucocitose com neutrofilia (sem eosinofilia), elevação dos marcadores inflamatórios [proteína C reactiva (87 mg/dl) e da velocidade de sedimentação (87 mm/h)], transaminases AST (49 U/l) e ALT (74 U/l) e uma ferritina elevada (739 ng/ml). A teleradiografia do tórax não evidenciou alterações. A ecografia abdominal e tomografia toraco-abdomino-pélvica revelou apenas uma esplenomegalia (cerca de 14 cm) sem adenopatias ou evidência de massas. O ecocardiograma transtorácico não evidenciou alterações (nomeadamente vegetações). Sem crescimento microbiano em produto biológico (hemoculturas e urina). As serologias infecciosas foram negativas assim como o estudo imunológico básico (factor reumatóide, anticorpos antinucleares, sem consumo de complemento). O estudo endoscópico digestivo alto e baixo não revelou alterações. A biópsia hepática demonstrou apenas um processo inflamatório inespecífico. De destacar que este estudo contabiliza os meios auxiliares de diagnóstico realizados neste e no internamento dois meses antes.

Uma semana após a admissão o doente desenvolveu poliartralguas (sem artrite) nos dedos das mãos e pés e nos joelhos com um discreto eritema evanescente associado aos períodos febris.

Tendo sido excluídas neste doente infecções, neoplasias e condições autoimunes, estabelecemos o diagnóstico de doença de Still do adulto. Iniciou tratamento com prednisolona 20 mg/dia com uma boa resposta clínica e analítica. dois anos de *follow-up* após diagnóstico demonstram um doente clinicamente assintomático (nomeadamente do ponto de vista articular) sem agudizações durante este período e em termos analíticos sem alterações (nomeadamente hemograma, função hepática, ferritina e

marcadores de inflamação normalizados) mantendo actualmente como medicação prednisolona 10 mg/dia.

DISCUSSÃO

A DSA é ainda hoje um diagnóstico de exclusão com reflexo nos 6 *sets* de critérios de classificação existentes (Goldman, Calabro, Cush, Reginato, Kahn, Yamaguchi) constituindo-se os critérios de Yamaguchi (Quadro 1) como os mais fiáveis em termos de acuidade diagnóstica por uma comparação efectuada por Masson et al em 1996³. Duas grandes limitações são, no entanto, imputadas a estes critérios na globalidade: a primeira é o facto de se tratar de uma doença de exclusão não existindo uma lista definida de doenças a excluir nem um estudo analítico ou imagiológico mínimo especificado (sendo a certeza de exclusão por vezes duvidosa); a segunda limitação prende-se com a não inclusão da ferritina (em particular da forma glicosilada aparentemente mais específica) como critério diagnóstico⁴. Surgiu posteriormente uma nova proposta de classificação por Fautrel et al a incluir um marcador serológico como critério⁴ e um conjunto de critérios sob a forma de escala clínica por Crispin et al em 2005 tendo ambas demonstrado uma superioridade em termos de acuidade diagnóstica relativamente aos critérios *standard* de Yamaguchi até hoje utilizados.

Quadro 1 – Critérios de Yamaguchi (5 ou mais critérios para o diagnóstico, incluindo 2 major)

Critério <i>major</i>	Critério <i>minor</i>
Febre superior a 39° C	Faringite
Artralgias superior a 2 semanas	Linfadenopatia/esplenomegalia
Rash cutâneo	Disfunção hepática
Leucocitose com neutrofilia	Factor reumatóide e ANAs negativos

Outro aspecto que contribui para a dificuldade (e atraso) de diagnóstico na DSA (bem evidente no presente caso) é o facto de serem sintomas e sinais não específicos, que nem sempre coexistem no tempo e onde o rash cutâneo típico se constitui como uma pista diagnóstica importante. A dificuldade reside na ausência do rash (não contabilizado como critério neste caso) ou no facto da crescente descrição de lesões cutâneas atípicas de múltiplas morfologias pelo que o índice de suspeição deverá ser elevado nestas situações⁵⁻⁷.

Excluídas outras causas de SFI, foram considerados no nosso doente seis critérios diagnósticos: a febre elevada com três semanas de evolução, a leucocitose com neu-

trofilia e o rash cutâneo atípico (critérios *major*), a esplenomegalia, elevação das transaminases e o factor reumatóide e os anticorpos antinucleares negativos (*minor*). Não incluímos as artralgias pelo aparecimento recente das mesmas. A reforçar o diagnóstico a evolução arrastada da doença (considerada com início há cinco anos atrás) e o estado geral preservado do doente, apesar da exuberância do quadro clínico⁸.

Em termos fisiopatológicos a investigação tem passado pela procura de um marcador serológico patognomónico ou de um perfil citogenético que permita prever a evolução da doença e ao mesmo tempo monitorizar a sua actividade. Consistentemente têm sido demonstrados níveis elevados de ferritina, interleucinas 6, 8 e 18 e do factor de necrose tumoral α o que sugere um papel importante da activação macrofágica⁹. Como os doentes com DSA não apresentam todos a mesma evolução e o prognóstico parece dependente das sequelas da artrite crónica, o interesse desta caracterização reside na previsão da evolução da doença até porque a lesão articular parece independente da inflamação sistémica¹⁰.

As opções terapêuticas consistem nos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e corticosteróides que são eficazes na maioria dos doentes, em particular na indução da remissão dos casos graves. Para os casos refractários têm sido utilizados a hidroxicloquina, sais de ouro, metotrexato e com menor evidência a ciclosporina com menor evidência^{11,12}. No caso descrito os sintomas articulares eram ligeiros e o quadro teve boa resposta clínica e analítica aos AINEs e à corticoterapia em baixa dose, não se tendo verificado recidivas após dois anos de *follow-up*.

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

- ROTH A, BASELLO G: Approach to the adult patient with fever of unknown origin. Am Family Phys 2003;68(11):2223-8
- BLEEKER-ROVERS C, VOS F, DE KLEIJN E et al: A prospective multicenter study on fever of unknown origin – the yield of a structured diagnostic protocol. Medicine 2007;86(1):26-38
- CRISPIN J, MARINEZ-BAÑOS D, ALCOCER-VARELA J: Adult-onset Still disease as the cause of fever of unknown origin. Medicine 2005;84(6):331-7
- FAUTREL B, ZING E, GOLMAR JL et al: Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset Still disease. Medicine

2002;81(3):194-200

5. AFFLECK AG, LITTLEWOOD SM: Adult-onset Still's disease with atypical cutaneous features. *J EADV* 2005;19:360-3
6. TOMARU K, NAGAI Y, OHYAMA N et al: Adult-onset Still's disease with prurigo pigmentosa-like skin eruption. *J Dermatol* 2006;1:55-8
7. WOLGAMOT G, YOO J, HURST S et al: Unique histopathologic findings in a patient with adult-onset Still's disease. *Am J Dermatopathol* 2007;49(2):194-6
8. JAIME M, BAPTISTA R, AZEVEDO M et al: Doença de Still do adulto: estudo de 25 casos. *Rev Bras Reumatol* 1998;38(5):285-290
9. ARLET JB, LE THI DB, POUCHOT J et al: Current concepts

on the physiopathology of adult-onset Still's disease. *Rev Med Interne* 2005;26(7):549-556

10. FUJII T, NOJIMA T, YASUOKA H et al: Cytokine and immunogenetic profiles in Japanese patients with adult Still's disease. Association with chronic articular disease. *Rheumatology* 2001;40:1398-404
11. SINGH S, SAMANT R, JOSHI VR: Adult onset Still's disease: a study of 14 cases. *Clin Rheumatol* 2008;27(1):35-9
12. OMAGARI K, MATSUNAGA Y, YAMASHITA H et al: Successful treatment with cyclosporine in adult-onset Still's disease manifesting as acute hepatitis with marked hyperferritinemia. *Am J Med Sci* 2003;326(3):148-151