

## APRESENTAÇÃO GRAVE DE DOENÇA DE STILL DO ADULTO

### SEVERE STILL DISEASE IN ADULTS

Rafael Mendonça da Silva Chakr

#### RESUMO

Doença de Still do Adulto (DAS), uma variante da artrite reumatóide juvenil, é uma síndrome caracterizada por artralgia, febre elevada, *rash* cutâneo, linfadenomegalia e hepatoesplenomegalia. O diagnóstico é sempre de exclusão e baseado em critérios clínicos bem definidos, fazendo parte do diagnóstico diferencial infecções, malignidades e doenças imunológicas. O curso da doença varia entre formas leves e bem agressivas, havendo relatos de alguns casos de DSA evoluindo com choque.

Paciente branca, feminina, quarenta e nove anos procura o hospital com queixa de febre, náusea e dores pelo corpo. O quadro com início há três semanas é caracterizado por indisposição, artrite simétrica de interfalanganas proximais e metacarpofalanganas, mialgia difusa, vômitos e febre com calafrios. Na primeira semana, havia dor de garganta, com remissão espontânea. Há dois meses notou surgimento de *rash* maculopapular em tronco, extremidades e face. Os exames revelavam anemia normocítica, plaquetopenia e aumento de formas jovens de leucócitos com descrição de granulações grosseiras de neutrófilos sem alteração na leucometria global. As provas bioquímicas revelavam hepatite e miosite e alterações inflamatórias inespecíficas. Foram iniciados oxacilina e gentamicina, devido à hipótese de endocardite infecciosa. Uma das cinco amostras de hemocultura foi positiva para *Staphylococcus aureus*. No ecocardiograma transesofágico não foram visualizadas vegetações ou lesões valvares. No quinto dia de antibioticoterapia, apresentou febre, associada a piora do *rash* e náusea. Identificada esplenomegalia no exame físico e linfonodomegalia cervical posterior esquerda. Em três dias, apresentou hipotensão grave, insuficiência renal aguda (IRA), coagulação intravascular disseminada (CIVD) e acidose metabólica, preenchendo critérios para sepse grave e disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (DMOS), sendo tratada com volume, drogas vasoativas, glicocorticóide em altas doses e proteína C ativada (drotrecogina). Foram iniciados cefepime e vancomicina empiricamente.

Cerca de uma semana depois, após melhora inicial, a paciente desenvolveu nova piora clínica. Prostração, febre, tosse seca e *rash*, desta vez associados a petéquias em membros inferiores e leucopenia (1590 leucócitos, sendo 650 neutrófilos) surgiram e, como já havia dez dias de curso de cefepime e vancomicina, foi iniciado novo esquema empírico para sepse hospitalar de origem desconhecida com meropenem e fluconazol. Glicocorticóide foi reinstituído como parte da abordagem de choque séptico e foi repetida a ecografia abdominal que não mostrou alterações evolutivas.

Diante da evolução, decidiu-se pela terapia imunossupressora com doses elevadas de glicocorticóide, sem suspensão dos antibióticos, sendo seu desfecho favorável. Apenas alguns casos de choque distributivo foram descritos no contexto de DSA e este seria o primeiro relato de um paciente sem o diagnóstico estabelecido se apresentando com SRIS, choque e DMOS como manifestações iniciais da doença.

**Unitermos:** Doença de Still do adulto, Choque, Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica

**ABSTRACT**

Adult-onset Still disease (AOSD), the adult variant of the systemic form of juvenile arthritis, is a rheumatic syndrome characterized by arthralgia, high fever, evanescent skin rash, lymphadenopathy, and hepatosplenomegaly. Diagnosis is one of exclusion and strictly based upon clinical criteria, with differential diagnoses including infection, malignancy, and immunologic disorders. The clinical spectrum of the disease ranges from mild to aggressive, and a few cases of diagnosed AOSD evolving with shock have been previously reported.

We present the case of a forty-nine year old white woman with a three-month fever and malaise. She had polyarthritis of hands, facial and thoracic skin rash, high spiking fever, nausea, myalgia and sore throat. In the recent history, she had a non-intentional weight loss of seven percent. She had been taking a sulfonylurea for diabetes for the past two years. On the admission, her physical examination only revealed a cutaneous maculopapular rash over the face, trunk, arms and thighs. Laboratory showed mild normochromic anemia, thrombocytopenia and left shift in the white blood cell count with neutrophil granules. There was mild elevation of liver transaminases and muscle enzymes with non-specific inflammatory alterations as well. Splenomegaly was evidenced by abdominal ultrasound. A large serological panel and chest x-ray were normal. On the third day she had higher fever. One out of 5 samples of blood cultures was positive for *Staphylococcus aureus* and antibiotics were administered. Considering infective endocarditis a possible diagnosis, the patient was started on oxacyllin and gentamicin. Transesophageal echocardiogram was unremarkable. The abdominal computed tomography confirmed splenomegaly and showed neither collections nor lymphadenopathy. As the source of the fever remained unidentified, a gallium scanning was performed and no abnormalities were found. After five days on antibiotics, high fever was noted again, associated with the previously mentioned skin rash. For the first time, enlarged cervical lymph nodes and splenomegaly were clinically detected. Lymph node biopsy was performed. In 3 days dramatic worsening ensued with multiple organ dysfunction (severe hypotension, renal and haematological compromise). The patient was admitted to the intensive care unit (ICU) and treated for septic shock with vasoactive drug, corticosteroid, large spectrum antibiotics and drotrecogin. Within six days she recovered and was discharged from ICU. Lymph node biopsy showed reactional inflammatory infiltrate, negative for fungus and mycobacteria. The tuberculin test reading was masked by the rash. Meanwhile the corticosteroid was withdrawn, spiking fever and maculopapular rash returned along with leucopenia and petechiae. Because AOSD became the main diagnosis, corticosteroid was restarted, this time with higher doses. A serum ferritin level was extremely high (>2000 ng/mL), reinforcing the diagnosis. The patient gradually improved and was discharged asymptomatic with oral prednisone.

Due to its inespecific presentation and its prevalence, the diagnosis of AOSD is often one of exclusion. Our patient presented with a subacute febrile illness and, at the time shock and multiple organ dysfunction ensued, the diagnosis had not been established yet. In this setting adding large spectrum antimicrobial therapy to the supportive care instituted seemed mandatory. The initial clinical recovery was attributed to the antimicrobial therapy. On the fourth day of therapy, when the corticosteroid was discontinued, the patient worsened. At that time, fungal or resistant bacteria infection was suspected, the antimicrobial schema was changed and antifungal drugs added. Considering the continuously negative results of cultures and other screening exams for infection, the possibility of shock not related to sepsis emerged. In such context, the response to corticosteroid therapy and the full fitting diagnostic criteria for AOSD made it the presumptive diagnosis. Therefore, our patient had a true systemic inflammatory response syndrome (SIRS) with shock and multiple organ dysfunction syndrome due to AOSD. Only a few cases of sepsis-like shock were previously described during AOSD. To our best knowledge, this is the first report on a patient with AOSD, without a previous diagnosis of the disease, presenting with SIRS, shock and multiple organ dysfunction.

**Key words:** Adult-onset Still disease, Shock, Systemic Inflammatory Response Syndrome

## INTRODUÇÃO

Doença de Still do adulto (DSA), uma variante da forma sistêmica da artrite reumatóide juvenil, é uma síndrome caracterizada por artralgia, febre alta, rash cutâneo evanescente, linfonodomegalia e hepatoesplenomegalia (1-3). A síndrome foi descrita em 1971 (4) e, desde então, alguns casos têm sido relatados, permitindo uma melhor caracterização da sua apresentação clínica e do seu curso (5-7). Critérios clínicos para o seu diagnóstico têm sido desenvolvidos (8). Não há um teste diagnóstico exclusivo para a DSA, tendo o perfil laboratorial achados inespecíficos de uma doença inflamatória sistêmica (8). O diagnóstico é de exclusão, contemplando infecções, malignidades e doenças autoimunes. O curso clínico é variável, podendo ser brando ou agressivo e raros casos de choque relacionados a DSA têm sido relatados (5).

## RELATO DO CASO

Paciente branca, feminina, quarenta e nove anos procura o hospital com queixa de febre, náusea e dores pelo corpo. O quadro com início há três semanas e caracterizado por indisposição, dor e edema articular simétricos de interfalangianas proximais e metacarpofalangianas, mialgia difusa, vômitos e febre com calafrios. Na primeira semana, havia dor de garganta, com remissão espontânea. Há dois meses notou surgimento de rash maculopapular em tronco, extremidades e face. À época, foi feito o diagnóstico de rosácea. Além disso, havia perda não intencional de cerca de 7% do seu peso corporal nos últimos três meses. História médica progressiva de diabetes mellitus tipo 2, em uso de sulfoniluréia.

Na admissão apresentava lesões maculopapulares em tronco, membros superiores, coxas e abdome. Em face, havia máculas eritematosas coalescentes. A frequência cardíaca era de 78 batimentos por minuto, a frequência respiratória de 18 movimentos por minuto, a pressão arterial de 130 x 80 mmHg e a temperatura axilar de 36,8 °C.

Os exames (Tabela 1) revelavam anemia normocítica, plaquetopenia e aumento de formas jovens da série branca, com descrição de granulações grosseiras de neutrófilos, sem alteração na leucometria global. As provas bioquímicas revelavam hepatite e miosite e alterações inflamatórias inespecíficas. Além disso, havia proteinúria moderada, hemoglobinúria leve e intensas hematúria, leucocitúria e bacteriúria, sendo a urocultura positiva para mais de três patógenos (flora mista). A ecografia abdominal com sinais sugestivos de esteatose hepática e esplenomegalia de 12,5 cm. Extenso painel de sorologias era negativo (Tabela 2) e radiografia de tórax normal.

Foram iniciados oxacilina e gentamicina, devido à hipótese de endocardite infecciosa. Uma das cinco amostras de hemocultura foi positiva para *Staphylococcus aureus*. No ecocardiograma transesofágico não foram visualizadas vegetações ou lesões valvares, sendo identificado forame oval patente, sem repercussão hemodinâmica significativa. Em sua evolução, apresentou dor intensa à palpação de articulação sacroilíaca direita, associada ao sinal de Lasègue homolateral. Foram solicitados ressonância magnética (Figura 1) que mostrou protrusão discal entre L5 e S1, junto às raízes,

**Tabela 1. Exames laboratoriais da admissão**

Hemoglobina	11,4 g%
Hematócrito	34,1 %
VCM	85 fl
Leucócitos	6.940 /mm <sup>3</sup>
Bastões	20%
Neutrófilos	55%
Basófilos	0%
Eosinófilos	4%
Monócitos	2%
Linfócitos	19%
Plasmócitos	0%
Plaquetas	86.000 /mm <sup>3</sup>
AST	94 U/L
ALT	83 U/L
GGT	140 U/L
Fosfatase Alcalina	108 U/L
Bilirrubina Total	0,9 mg/dL
Direta	0,5 mg/dL
Indireta	0,4 mg/dL
Aldolase	22,6 U/L
LDH	916 U/L
Uréia	22 mg/dL
Creatinina	0,9 mg/dL
Sódio	140 mEq/L
Potássio	4,2 mEq/L
Glicose	183 mg/dL
Albumina	3,8 g/dL
INR	1,06
VSG	31 mm/h

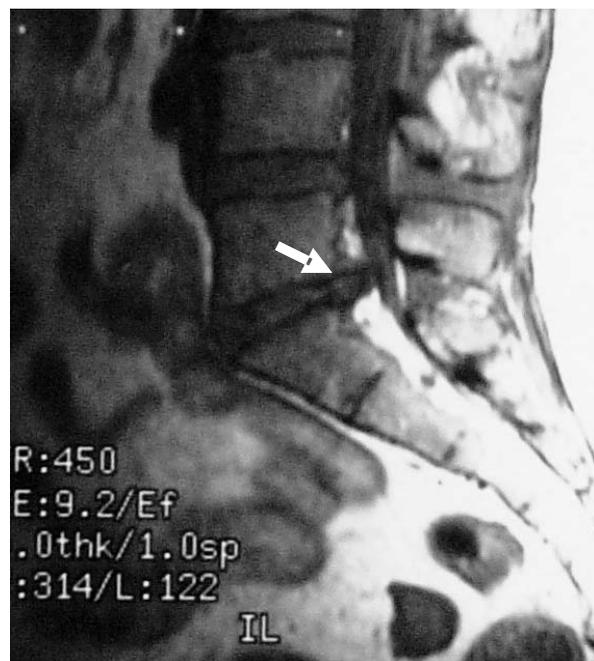
VCM: *volume corpuscular médio*; AST: *aspartato aminotransferase*; ALT: *alanina aminotransferase*; GGT: *gamma-glutamilttransferase*; LDH: *lactato desidrogenase*; INR: *razão padronizada internacional*; VSG: *velocidade de sedimentação globular*

sem coleções, sinais infiltrativos ou líticos, nem impregnação pelo gadolínio e cintilografia com gálio (Figura 3) que foi normal.

**Tabela 2. Exames de imunoensaio**

C3	330 (90-180)
Anti-HCV	não reagente
HBsAg	negativo
Anti-HAV Total	não reagente
Toxoplasmose IgM	não reagente
Anti-HIV	não reagente
FAN	não reagente
Anti-DNA	não reagente
Anti-Sm	não reagente
Anti-ENA	não reagente
FR	não reagente
ASLO	não reagente
VDRL	não reagente

C3: complemento 3; Ig Imunoglobulina; HCV: vírus da hepatite C; HBsAg: antígeno de superfície do vírus da hepatite B; HAV: vírus da hepatite A; HIV: vírus da imunodeficiência humana; FAN: fator antinuclear; DNA: ácido desoxirribonucléico; ENA: antígenos nucleares extraíveis; FR: fator reumatóide; ASLO: antiestreptolisina O; VDRL: laboratório de pesquisa de doença venérea



**Figura 1.** Corte sagital de ressonância magnética de coluna em flair, revelando protrusão discal entre L5 e S1 (seta)

No quinto dia de antibioticoterapia, apresentou febre, associada a piora do rash e náusea. Identificada esplenomegalia no exame físico e linfonodomegalia cervical posterior esquerda. Em três dias, apresentou hipotensão grave, insuficiência renal aguda (IRA), coagulação intravascular disseminada (CIVD) e acidose metabólica, preenchendo critérios para sepse grave e disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (DMOS), sendo tratada com volume, drogas vasoativas, glicocorticóide em altas doses e proteína C ativada (drotrecogina). Foram iniciados cefepime e vancomicina empiricamente.

A tomografia de abdome (Figura 2) confirmou esplenomegalia leve e mostrou massa adrenal esquerda de cerca de 3 cm com 40 unidades Hounsfield de densidade. O resultado da biópsia de pele identificava dermatite de interface vacuolar com discreto espessamento basal, incontinência pigmentar, mucinose intersticial e infiltrado inflamatório crônico superficial e discreto, podendo corresponder a lúpus e dermatomiosite. A biópsia de linfonodo mostrava apenas hiperplasia linfóide reacional, com pesquisas diretas de fungo e BAAR negativas. Reação de Mantoux com leitura prejudicada pelo rash.

Cerca de uma semana depois, após melhora inicial, a paciente desenvolveu nova instabilização clínica. Prostração, febre, tosse seca e rash, desta vez associados a petéquias em membros inferiores e leucopenia (1590 leucócitos, sendo 650 neutrófilos) surgiram e, como já havia dez dias de curso de cefepime e vancomicina, foi iniciado novo esquema empírico para sepse hospitalar de origem desconhecida com meropenem e fluconazol. Novamente, as doses de glicocorticóide foram aumentadas como parte da aborda-



**Figura 2.** Tomografia computadorizada de abdome, revelando massa adrenal esquerda de 3 cm e 40 UH (seta)

gem de choque séptico e foi repetida a ecografia abdominal que não mostrou alterações evolutivas.

Como apesar de extensa investigação etiológica não houve identificação do microorganismo causador da sepse em questão e, diante do curso intermitente da resposta inflamatória, que coincidia sempre com as variações de dose do imunossupressor, a possibilidade de doença auto-imune como causa de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) grave tornou-se mais forte. A revisão dos dados da história permitiu que a hipótese de DSA fosse a mais provável para justificar a apresentação e a evolução da paciente, que preenchia todos os nove critérios descritos por Yamaguchi (Tabela 3). Decidido pela terapia imunossupressora com doses elevadas de glicocorticóide, sem suspensão dos antibióticos, sendo sua evolução favorável. No trigésimo quarto dia de internação, quando estava assintomática, tendo completado o esquema antibiótico empírico e ainda em uso de glicocorticóide em altas doses, ela recebeu alta hospitalar, com plano de seguimento clínico e investigação ambulatorial da massa adrenal identificada na internação. Revisão posterior da lâmina da biópsia de pele incluiu possíveis diagnósticos diferenciais de farmacodermia e doença de Still do adulto.

## DISCUSSÃO

Doença de Still do Adulto (DSA) é sempre um diagnóstico de exclusão. A paciente se apresentou com

doença febril subaguda e, no momento do choque e da disfunção orgânica múltipla, o diagnóstico de DSA não havia sido estabelecido. O grau de suspeição de uma doença não infecciosa subjacente aumentou muito depois da segunda deterioração clínica. A equipe médica fez o diagnóstico presuntivo de DSA e optou pela terapia imunossupressora. Mas, como a possibilidade de uma infecção de foco desconhecido não podia ser totalmente afastada, o tratamento antimicrobiano foi mantido até o seu término previsto.

Existem vários critérios propostos para o diagnóstico da DSA. Todavia, os desenvolvidos pelo grupo japonês (9) apresentam a melhor acurácia (10).

Apenas alguns casos de choque distributivo foram descritos no contexto de DSA e este seria o primeiro relato de um paciente sem o diagnóstico estabelecido se apresentando com SRIS, choque e DMOS como manifestações iniciais da doença.

## Agradecimentos

Agradeço ao Professor Renato Seligman pelo incentivo acadêmico e pelo gentil compartilhamento do caso com sua equipe de residentes. Aos colegas e amigos Fernando Lopes Nogueira e José Miguel da Silva Dora pelo companheirismo e exemplo de profissionalismo na incansável busca do melhor para o paciente. À paciente protagonista deste relato e a seus familiares que concordaram e incentivaram a equipe na realização deste trabalho.

**Tabela 3.** Critérios diagnósticos de Yamaguchi para doença de Still do adulto

	Febre > 39°C por 1 semana ou mais
Maiores	Rash cor-de-salmão, macular ou maculopapular, não pruriginoso concomitante à febre, em geral sobre tronco ou extremidades
	Leucocitose com 10.000 ou mais leucócitos ou 80% ou mais de granulócitos
	Artralgia ou artrite por 2 semanas ou mais
	Hepatomegalia ou esplenomegalia
	Alteração nas provas de lesão hepática, principalmente, LDH e transaminases
Menores	Linfonodomegalia recente
	FAN e FR não reagentes
	Dor de garganta
	Infecção
Exclusão	Malignidade, principalmente linfoma
	Outras doenças reumatológicas, como lúpus eritematoso sistêmico, poliarterite nodosa e vasculite reumatóide com manifestações extrarticulares

2 critérios maiores e 3 menores, na ausência dos 3 critérios de exclusão, tornam o diagnóstico muito provável. LDH: lactato desidrogenase; FAN: fator antinuclear; FR: fator reumatóide

**REFERÊNCIAS**

1. Cush JJ, Mesger TA Jr, Christy WC et al. Adult-onset Still's disease: clinical course and outcome. *Arthritis and Rheum* 1987 30 (2): 186-94
2. Sampalis JS, Mesger TA Jr, Fries JF et al. Risk factors for adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 1996 23:2049-54
3. Cush JJ. Adult-onset Still's disease. *Bull Rheum Dis* 2000 49(6): 1-4
4. Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Am Rheum Dis* 1971 30: 121-133
5. Iglesias J, Sathiraju S, Marik PE. Severe systemic inflammatory response syndrome with shock and ARDS resulting from still's disease: clinical response with high-dose pulse methylprednisolone therapy. *Chest* 1999115:1738-1740
6. Jha AK, Collard HR, Tierney LM. Diagnosis still in question. *N Eng J Med* 2002 346(23): 1813-1816
7. Appenzeller S, Castro GW, Costallat LTL et al. Adult-Onset Still Disease: Diagnosis and Evolution. *Rev Bras Reumatol* 2003 43 (6): 352-357
8. Van Reeth C, Le Moel G, Lasne Y et al. Serum ferritin and isoferritins are tools for diagnosis of active Still's disease. *J Rheumatol* 1994 21:890-5
9. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992 19:424-30
10. Masson C, Le Loet X, Liote F et al. Comparative study of six types of criteria in adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 1996 23:495-97