

Doença de Still do adulto: um desafio diagnóstico

Adult-onset Still's disease: a diagnostic challenge

Fernanda Sanches Bertucci¹, Igor Tadeu Garcia Ferreira¹, Thais de Campos Ferreira Pinto¹,
Marcia de Carvalho Scolfaro¹, André Marun Lyrio¹

RESUMO

A doença de Still do adulto é uma rara condição inflamatória, cujo diagnóstico é um desafio, por se tratar de diagnóstico de exclusão, após vasta investigação. Manifesta-se com febre alta diária, amigdalite não supurativa, artrite, *rash* evanescente, leucocitose e hiperferritinemia. O presente caso demonstra a doença de Still do adulto e sua vasta investigação, motivando a realização de revisão bibliográfica sobre inovações na fisiopatologia, no diagnóstico e no tratamento.

Palavras-chave: Doença de Still de início tardio; Febre recorrente; Diagnóstico; Diagnóstico diferencial; Terapêutica

ABSTRACT

Adult onset Still's disease is a rare inflammatory condition, the diagnosis of which is a challenge, because it is a diagnosis of exclusion, and demands extensive investigation. It manifests with high daily fever, nonsuppurative tonsillitis, arthritis, evanescent rash, leukocytosis, and hyperferritinemia. The present case demonstrates adult-onset Still's disease and its extensive investigation, motivating literature review on innovations of its pathophysiology, diagnosis, and treatment.

Keywords: Still's disease, adult-onset; Relapsing fever; Diagnosis; Diagnosis, diferencial; Therapeutics

INTRODUÇÃO

A doença de Still do adulto é uma rara condição inflamatória sistêmica de etiologia ainda desconhecida, que geralmente acomete adultos jovens. Foi descrita em crianças pela primeira vez, em 1897, por George Still e, em 1971, em adultos, por Eric Bywaters.⁽¹⁾ Estima-se que a incidência seja de um por 1 milhão e se apresenta como febre alta diária, amigdalite não supurativa, artrite, *rash* evanescente, leucocitose com predomínio de neutrófilos e hiperferritinemia.⁽¹⁻⁶⁾

A fisiopatologia da doença de Still do adulto ainda é obscura, sendo considerada multifatorial. O indivíduo geneticamente suscetível apresenta reação autoinfla-

matória sustentada em resposta a múltiplos fatores ambientais. Assim, a apresentação clínica é heterogênea, a depender do mecanismo patogênico envolvido.⁽⁴⁻⁸⁾

Seu diagnóstico é clínico e de exclusão, sendo necessário descartar causas infecciosas, neoplásicas e outras doenças inflamatórias. Alguns critérios foram propostos, baseados em achados clínicos e laboratoriais, sendo o de Yamaguchi o mais sensível e utilizado.^(1,4,8)

A primeira linha de tratamento é a corticoterapia, seguida por drogas antirreumáticas modificadoras de doenças (DMARDs). Na falha delas, a doença passa a ser considerada refratária, sendo instituído tratamento com drogas biológicas.^(1,4,8,9)

¹ Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

Data de submissão: 07/08/2019. **Data de aceite:** 22/08/2019.

Autor correspondente: Igor Tadeu Garcia Ferreira. Avenida John Boyd Dunlop, s/n - Jardim Ipaussurama - CEP: 13034-685 - Campinas, SP, Brasil
Tel.: (35) 98829-1165 - E-mail: igortgferreira@hotmail.com

Fonte de auxílio à pesquisa: nenhuma. **Conflitos de interesse:** nenhum.

Contribuição dos autores: Concepção e delineamento do projeto: FSB, ITGF, TCFP, MCS e AML.

Coleta, análise e interpretação de dados: FSB, ITGF, TCFP, MCS e AML.

Redação e revisão crítica do manuscrito: FSB, ITGF, TCFP, MCS e AML.

Aprovação da versão final do manuscrito a ser publicado: FSB, ITGF, TCFP, MCS e AML.

O presente relato de caso objetivou demonstrar o desafio de se diagnosticar a doença de Still do adulto. Por se tratar de um diagnóstico de exclusão, é um grande exercício de clínica médica, demandando ampla investigação infecciosa e neoplásica.

RELATO DE CASO

Paciente de 20 anos, sexo feminino, previamente hígida, compareceu ao pronto atendimento do hospital com história de 19 dias de febre diária e mialgia difusa. Referia que a dor era predominantemente na região das costas, mas que também acometia os membros superiores (MMSS) e inferiores (MMII) com limitação importante de movimento e artralgia de ritmo inflamatório de metacarpofalanges, punhos, ombros e joelhos.

A febre era diária, intermitente, que cedia ao uso de antipiréticos, porém retornava logo após o término da ação. Geralmente atingia temperaturas de 39,0°C a 39,5°C e era acompanhada de *rash* cutâneo de cor salmão, que regredia algumas horas após a febre ceder.

Uma semana antes da internação hospitalar, paciente procurou atendimento por apresentar odinofagia e febre. Foi diagnosticada com faringoamigdalite e recebeu tratamento antibiótico por 7 dias, apresentando melhora da odinofagia, mas não do quadro febril. Por esse motivo, procurou novamente o pronto atendimento, momento no qual foi internada para investigação.

Ao exame físico, a paciente encontrava-se em regular estado geral, febril (38,5°C) com *rash* de cor salmão, apresentando dor importante à palpação e mobilização de coluna cervical, torácica, ombros, MMII e MMSS, além de dor à palpação de metacarpofalanges, punhos, ombros e joelhos, com sinais de artrite em punhos e ombros. Aparelho cardiopulmonar, exame abdominal e neurológico não demonstravam alterações.

Foi realizada triagem infecciosa por meio de hemoculturas e urocultura. Descartou-se endocardite bacteriana por meio de ecocardiograma. Foram realizadas sorologias para toxoplasmose, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, hepatites (A, B e C), HIV, parvovírus B19, ECHOvírus, clamídia e VDRL, com resultados negativos para todas. As tomografias de tórax e abdome não evidenciaram linfonomegalia ou visceromegalia.

Nos laboratoriais iniciais, a paciente apresentava: anemia normocítica e normocrômica; leucocitose de 25.140, com 86% de neutrofilia (26% de bastonetes e 60% segmentados), 11% de linfócitos e plaquetas em 333.000; sem alteração da função renal e com aumento de provas inflamatórias com proteína C-reativa (PCR) em 42,11mg/dL (valor de referência <0,5mg/dL), velocidade de hemossedimentação (VHS) em 113mm e aumento

discreto das enzimas hepáticas (aspartato aminotransferase – AST – 58U/L e alanina aminotransferase – ALT – 55U/L).

Diante dos resultados iniciais, recebeu tratamento empírico com ceftriaxone por mais 10 dias, sem melhora da febre. Considerando como diagnóstico diferencial patologias reumatológicas, foram solicitadas pesquisas de fator antinuclear (FAN) e fator reumatoide, que resultaram negativas. Apresentava também dosagem de ferritina >2.000ng/mL.

Diante dos achados, foi solicitada avaliação hematológica, tendo sido realizada biópsia de medula óssea, que descartou presença de neoplasias hematológicas, sendo então considerado o diagnóstico de doença de Still e iniciado tratamento com prednisona 1mg/kg. A partir do segundo dia do uso de corticoesteróide, houve remissão da febre e do *rash* cutâneo, melhora da mialgia e artralgia e também da movimentação dos membros e coluna pela paciente.

No seguimento ambulatorial, foi iniciada redução paulatina da prednisona, e, após 3 meses de tratamento, em acompanhamento ambulatorial, evidenciaram-se remissão completa do quadro clínico, normalização do hemograma e queda dos marcadores de provas inflamatórias, como PCR e VHS em 0,15mg/dL e 8mm, respectivamente.

DISCUSSÃO

Apesar da evolução dos métodos diagnósticos e, principalmente, de imagem, o percentual de diagnósticos iniciais de febre de origem indeterminada que permanece sem elucidação etiológica é ainda elevado. A doença de Still pode representar 59% desses casos, principalmente por se tratar de um diagnóstico de exclusão.⁽⁹⁾ Conforme é possível observar no presente relato, esse diagnóstico foi considerado apenas após ampla pesquisa de causas infecciosas e doenças linfoproliferativas, apesar do quadro clínico inicial ser bastante sugestivo.

A fisiopatologia da doença de Still do adulto ainda não foi totalmente elucidada. Com o avançar do conhecimento, alguns pontos foram consolidados, sendo que infecções virais, fatores genéticos e desregulações imunológicas estão envolvidos no desencadeamento da doença.⁽⁵⁻⁹⁾

Em relação às infecções, a literatura estabelece relação temporal entre infecções prévias e início da doença, sendo os principais agentes envolvidos: parvovírus B19, rubéola, ECHOvírus, vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, Coxsackie, clamídia e Yersinia, entre outros. A predisposição genética demonstra associação com determinados tipos de HLA B17, B18, B35 e DR2. Imunologicamente, algumas substâncias desempenham papel

importante na fisiopatologia, como as interleucinas (1, 6, 8 e 18) e o fator de necrose tumoral. A interleucina 1 foi detectada em altos níveis em doenças de Still não tratadas, sendo o principal mediador da cascata inflamatória. A interleucina 18 parece ser crucial na ativação da via T-helper 1 (Th 1), com liberação de fator de necrose tumoral, muito importante na manifestação da doença. A interleucina 6, de modo sinérgico à interleucina 1, leva à diferenciação e à geração da via Th 17, que, atualmente, vem sendo sugerida como importante via na doença.⁽⁵⁻⁹⁾

O quadro clínico da doença de Still pode iniciar com picos febris, exantema cutâneo evanescente de cor salmão, artralgia, mialgia, perda ponderal, rigidez matinal e artrite, sendo esta uma das últimas manifestações a aparecer. Geralmente, os sintomas são precedidos por sintomas constitucionais e dor de garganta não exsudativa e não responsiva a antibióticos.^(2,8) A dor de garganta pode ser por infecção viral ou, até mesmo, inflamação da articulação cricoaritenóide.⁽⁹⁾ A característica mais peculiar da doença é o *rash* salmão evanescente, um eritema maculopapular que aparece ou se torna mais proeminente em vigência da febre, localizado no tronco, mais proximalmente nos membros, mas pode apresentar também vasculites e lesões vesiculares.^(1,2)

O padrão da febre comumente descrito é o de picos febris diários, geralmente duas vezes ao dia (período da manhã e, principalmente, à noite), com temperaturas elevadas que podem chegar a 40°C e, frequentemente, nos mesmos horários. Pode estar acompanhado de sudorese profusa e ceder sem o uso de antipiréticos.^(2,8)

A poliartrite geralmente cursa com acometimento de pequenas articulações, sendo a do punho a mais acometida, porém, durante a fase aguda da doença, grandes articulações também podem ser afetadas. Com a evolução da doença, pode ocorrer poliartrite destrutiva crônica, sendo que anquilose do carpo ou metacarpos pode ser observada em 50% dos casos.^(1-4,6,9)

A infiltração tecidual por células inflamatórias e o aumento da atividade imunológica no sistema reticulo-endotelial promovem linfadenomegalia, esplenomegalia e hepatomegalia, que regredem com o controle da atividade da doença, sendo frequentes em seu início, mas podendo levar a algum grau de disfunção hepática. Também podem ocorrer pericardite, pneumonite, pleurite e dor abdominal. Não é comum haver comprometimento renal, sendo que pode ocorrer proteinúria durante os quadros febris ou hematúria não dismórfica.^(2,10)

A doença de Still manifesta-se com sinais e sintomas comuns a muitas doenças, sendo diagnóstico de exclusão, o que consiste em um desafio. Dessa maneira, causas infecciosas e neoplásicas devem ser profundamente investigadas.

A pesquisa para rastreio infeccioso deve contemplar sorologias para síndromes monolike, ecocardiograma para exclusão de endocardites, sorologias como hepatites A, B e C e HIV, clamídia e parvovírus B19, que, inclusive, podem ser o gatilho do processo autoinflamatório. Exames de imagem, como tomografia e ressonância magnética, são essenciais, pois auxiliam tanto na pesquisa de causas infecciosas como neoplásicas.

A leucocitose neutrofílica encontrada nesses casos faz necessário o afastamento de doenças linfoproliferativas, tornando indispensável a realização de mielograma, cujo resultado pode afastar neoplasias e reforçar o diagnóstico de doença de Still.^(9,10) Outras condições autoinflamatórias e autoimune se manifestam de maneira semelhante, e a realização de provas reumatológicas está indicada, sendo inclusive critério diagnóstico.⁽¹⁻⁴⁾

Laboratorialmente, a doença de Still também não apresenta achado específico, mas um conjunto de achados típicos de doenças inflamatórias. Os reagentes de fase aguda frequentemente se elevam, sendo eles a VHS, a PCR, a haptoglobina e a ferritina sérica. Deve-se ter cuidado especial com as elevações extremas de ferritina sérica (maior que 40.000ng/mL) para diagnóstico diferencial com hemocromatose, pancreatites, septicemia, neoplasias ou outras doenças inflamatórias sistêmicas.⁽¹⁻³⁾

Devido à importância de afastar doenças infecciosas, neoplásicas e outras doenças reumatológicas, o diagnóstico pode ser atrasado em alguns meses – em média de 6 a 9 meses.⁽²⁾ Então, foram propostos critérios diagnósticos como o de Fautrel e Yamaguchi (Quadro 1) – sendo este o mais utilizado deles. É necessária presença de cinco critérios de Yamaguchi, sendo dois maiores, além da exclusão de infecção, neoplasia e outras doenças reumatológicas.⁹

No presente relato, excluídas outras causas e aplicando-se qualquer um dos critérios diagnósticos propostos, a paciente contemplou o diagnóstico de doença de Still do adulto.

Quadro 1. Critérios de Yamaguchi

Critérios maiores	Critérios menores
Febre >39°C, intermitente ≥1 semana	Faringite não supurativa
Artralgia ≥2 semanas	Adenomegalia e/ou esplenomegalia
<i>Rash</i> característico	Aumento de enzimas hepáticas
Leucocitose (>10.000/mm ³ , >80% neutrófilos)	Fator reumatoide e FAN negativos

FAN: fator antinuclear.

O tratamento para a doença de Still baseia-se no controle da atividade inflamatória. São utilizados anti-inflamatórios, dentre eles a indometacina, na dose de 150 a 250mg ao dia,⁽⁸⁾ principalmente nos casos sem manifestações sistêmicas, com ação também sobre a febre. Os corticosteroides são necessários em 80% dos casos e devem ser utilizados nas doses de 0,5mg/kg a 1,0mg/kg,⁽⁵⁾ porém cerca de 45% dos pacientes tornam-se dependentes de corticoides, sendo necessária associação dos DMARDs como poupadores de corticoides e, também, no controle das manifestações articulares.^(5,9) O metotrexato e a ciclosporina são as medicações de escolha, mas, na presença de fibrose pulmonar ou disfunção hepática grave, o difosfato de cloroquina e a sulfassalazina são preferíveis ao metotrexato.⁽⁵⁾ Corticoides em doses elevadas, maiores que 40mg ao dia ou 0,8mg/kg, geralmente são empregados nos casos de pericardite com risco de tamponamento,⁽⁴⁾ com boa indução de remissão.^(5,10) Para o tratamento da paciente, foi iniciada prednisona 1mg/kg, com rápido controle do quadro clínico. Dessa maneira, não foi associado nenhum DMARDs, tendo sido iniciado o desmame ambulatorial da prednisona.

A falta de resposta à terapia com corticoides e à terapia com DMARDs caracteriza-se como doença refratária e necessita da utilização de imunobiológicos para tratamento efetivo. Estudos mostraram que essas drogas são capazes de induzir resposta clínica efetiva e completa remissão da doença na maioria dos casos. As formas com febre, aumento de enzimas hepáticas e níveis elevados de PCR são características sistêmicas da doença de Still e podem responder melhor aos antagonistas do receptor de interleucina 6, como tocilizumabe, ou receptor de interleucina 1, como anakinra, canakinumabe e rilonacept. Já as formas com predomínio articular são mais responsivas a medicações antifator de necrose tumoral alfa, como infliximabe, etanercepte, adalimumabe e antagonistas do receptor da interleucina 6.^(6,11-13)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença de Still entra no âmbito das febres de origem indeterminada e deve sempre ser lembrada como diagnóstico diferencial na pesquisa dessa entidade clínica. O diagnóstico da doença de Still é eminentemente clínico e laboratorial, sendo necessária a exclusão de causas infecciosas, neoplásicas e outras doenças reumatológicas que podem simular quadro clínico semelhante. O tratamento da doença de Still é feito com corticoterapia em doses imunossupressoras e drogas antirreumáticas modificadoras de doenças, como poupadores de corticoides, geralmente com boa resposta.

Porém alguns casos tornam-se refratários, e pode ser necessária a associação de imunobiológicos para controle da atividade da doença. A doença pode ter diferentes prognósticos, dependendo da forma que se apresentar. A forma monocíclica é caracterizada por episódio único, autolimitado e com melhora progressiva, já a forma policíclica caracteriza-se por recidivas do quadro sistêmico e articular com períodos de remissão de algumas semanas a anos. A forma crônica geralmente caracteriza-se por persistência do quadro articular, que pode evoluir para artrite erosiva e anquilose. Casos fatais podem ocorrer devido ao processo inflamatório sistêmico de difícil controle ou quando houver associação de síndrome de ativação macrofágica.

REFERÊNCIAS

1. Giacomelli R, Ruscitti P, Shoenfeld Y. A comprehensive review on adult onset Still's disease. *J Autoimmun.* 2018;93:24-36. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2018.07.018>
2. Appenzeller S, Castro GW, Costallat LT, Samara AM, Bértolo MB. Doença de still do adulto: diagnóstico e evolução. *Rev Bras Reumatol.* 2003;43(6):352-357.
3. Cush JJ. Adult-onset Still's disease. *Bull Rheum Dis.* 2000;49(6):1-4. PMID: 11100625.
4. Mimura T, Kondo Y, Ohta A, Iwamoto M, Ota A, Okamoto N, et al. Evidence-based clinical practice guideline for adult Still's disease. *Mod Rheumatol.* 2018;28(5):736-757. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/14397595.2018.1465633>
5. Kadavath S, Efthimiou P. Adult-onset Still's disease-pathogenesis, clinical manifestations, and new treatment options. *Ann Med.* 2015; 47(1):6-14. doi: <http://dx.doi.org/10.3109/07853890.2014.971052>
6. Kontzias A, Efthimiou P. Adult-onset Still's disease: pathogenesis, clinical manifestations and therapeutic advances. *Drugs.* 2008;68(3): 319-37. doi: <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-200868030-00005>. Erratum in: *Drugs.* 2011;71(14):1820.
7. Sfriso P, Bindoli S, Galozzi P. Adult-Onset Still's Disease: Molecular Pathophysiology and Therapeutic Advances. *Drugs.* 2018;78(12): 1187-95. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-018-0956-9>
8. Vasconcelos JT (ed.). Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia. Barueri: Manole; 2019.
9. Sfriso P, Bindoli S, Galozzi P. Adult-onset Still's disease: molecular pathophysiology and therapeutic advances. Switzerland: Springer; 2018.
10. Unger M, Karanikas G, Kerschbaumer A, Winkler S, Aletaha D. Fever of unknown origin (FUO) revised. *Wien Klin Wochenschr.* 2016; 128(21-22):796-801. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00508-016-1083-9>
11. Mitrovic S, Fautrel B. New markers for adult-onset Still's disease. *Joint Bone Spine.* 2018;85(3):285-93. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.05.011>
12. Guilpain P, Le Quellec A, Maria AT. Therapeutic innovation in adult-onset Still's disease (and other rare inflammatory disorders): how to secure evidence-based medicine?. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2018;77(12):1699-701. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213106>
13. Girard-Guyonvarc'h C, Gabay C. Biological agents in the management of adult-onset Still's disease. *Joint Bone Spine.* 2018;86(1):5-7. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.03.010>