DOENÇA DE STILL DO ADULTO: MANIFESTAÇÕES, CURSO CLÍNICO E TRATAMENTO

Graça Sequeira, Fernando Saraiva,
Aurora Marques, José Carlos Romeu,
Miranda Rosa, Teixeira da Costa,
Viana de Queiroz

Internato Complementar de Reumatologia
Faculdade de Medicina de Lisboa

RESUMO

Os autores procederam à revisão da história natural de 9 doentes com Doença de Still do Adulto (DSA). Dividiram os doentes em grupos de acordo com padrões de evolução clínica e avaliaram múltiplos parâmetros como as alterações laboratoriais mais frequentes, imagens radiológicas, complicações, terapêutica e prognóstico.

ABSTRACT

This paper reviews the natural history of 9 patients with Adult Still's Disease. Patients were grouped according to pattern of clinical presentation and several parameters were evaluated, including laboratorial changes, radiological features, complications, therapy and prognosis.

DOENÇA DE STILL DO ADULTO: MANIFESTAÇÕES, CURSO CLÍNICO E TRATAMENTO

Autores: Graça Sequeira*, Fernando Saraiva**, Aurora Marques**,
José Carlos Romeu**, Miranda Rosa**, Teixeira da Costa**, Viana de Queiroz***

Introdução

Still descreveu a variante sistémica da artrite reumatóide juvenil em 1897. Três quartos de século mais tarde, mais precisamente em 1971, Bywaters estudou 17 mulheres com manifestações idênticas às que aparecem na doença de Still nas crianças[1]. Desde essa data apenas 500 casos foram publicados[2].

Trata-se de uma doença sistémica caracterizada por febre alta em picos, *rash* maculopapular côr de salmão, evanescente e artralgias ou artrite. Outras manifestações incluem odinofagia, serosite, linfadenopatia e hepatosplenomegália[3].

É uma doença de etiologia e patogénese desconhecidas, tendo sido descritos múltiplos factores como desencadeantes ou responsáveis pela doença (infecções bacterianas e virais, depósito de imunocomplexos, *stress*, entre outros), embora nenhum com aceitação universal[4,5].

A DSA afecta de igual modo os dois sexos[6], geralmente tem início entre os 16 e os 35 anos, não revela agregação familiar e a sua incidência e prevalência são desconhecidas[2].

Quadro 1. Critérios diagnósticos de DSA de Cush e col.[7]

Febre (≥ 39°C)
Artralgias e/ou artrite
Título de Factor Reumatóide <1/80
Título ANA <1/100

Leucocitose (≥15000/mm3)
Rash de Still
Serosite (pleurite ou pericardite)
Hepatomegália, esplenomegália ou adenopatias generalizadas

O diagnóstico requer a presença dos 4 critérios da coluna superior e de 2 da inferior

Material e Métodos

Estudámos retrospectivamente nove doentes com DSA seguidos na Consulta de Reumatologia do HSM, em Lisboa, entre 1987 e 2001.

Todos os doentes cumpriam os critérios diagnósticos de DSA propostos por Cush e col[7] e por Yamaguchi e col[8] – quadros 1 e 2. Segundo o primeiro, os doentes deverão apresentar, ao longo de semanas ou meses, 4 dos seguintes parâmetros: febre (≥39º C), artralgias e/ou artrite, título de factor reumatóide <1/80 e título de anticorpos antinucleares (ANA) <1/100, e dois dos seguintes: leucocitose (≥15.000/mm^3), *rash* de Still, serosite

Quadro 2. Critérios diagnósticos de DSA de Yamaguchi e col.[8]

Critérios *Major*
1. Febre (≥ 39°C), com ≥1 semana de duração
2. Artralgias, com ≥2 semanas de duração
3. *Rash* de Still
4. Leucocitose (≥10000/mm^3), incluindo ≥80% de neutrófilos

Critérios *Minor*
1. Odinofagia
2. Linfadenopatia e/ou esplenomegália
3. Disfunção hepática
4. Factor reumatóide e ANA negativos

O diagnóstico requer 5 ou mais critérios, incluindo 2 ou mais critérios *major*.

* Interna do Internato Complementar de Reumatologia
** Assistente Graduado de Reumatologia
*** Chefe de Serviço de Reumatologia. Professor de Reumatologia da Faculdade de Medicina de Lisboa.

(pleurite ou pericardite), ou evidência de hepatomegália, esplenomegália ou linfadenopatia generalizada.

De acordo com Yamaguchi e col., os doentes devem apresentar um total de cinco critérios, com um mínimo de dois critérios *major*. São critérios *major* a febre ≥ 39ºC com uma semana ou mais de evolução, artralgias duradouras, *rash* típico e leucocitose com neutrofilia, sendo critérios *minor* a odinofagia, alteração nas provas de função hepática, linfadenopatia/esplenomegália e factores reumatóides e anticorpos antinucleares negativos.

Com base em dados clínicos e apoiados nos exames complementares de diagnóstico considerados necessários pelos membros da Consulta de Reumatologia, determinámos a presença de doença activa sistémica e/ou articular. Considerámos existir actividade sistémica na presença de 2 ou mais dos seguintes critérios (na ausência de outra causa reconhecível): febre (≥39ºC), *rash* de Still, serosite, hepatosplenomegália ou linfadenopatia, leucocitose (≥15000/mm3) e VS elevada; e doença articular activa quando se verificavam dois ou mais dos seguintes: rigidez matinal >30 minutos, poliartralgias ou artrite.

Considerou-se haver remissão na ausência de manifestações articulares, sistémicas ou alterações laboratoriais características de doença activa, durante pelo menos 2 meses consecutivos[7,9].

Deste modo, e tendo em conta o início e a evolução da doença, com predomínio da actividade sistémica ou articular, classificámos os doentes em quatro grupos[7,10,11]:

– «sistémico monocíclico»: episódio único de predomínio sistémico;

– «sistémico policíclico»: episódios múltiplos, recorrentes, de predomínio sistémico;

– «articular crónico sistémico monocíclico»: doença articular crónica com episódio inicial de predomínio sistémico;

– «articular crónico sistémico policíclico»: doença articular crónica com múltiplos episódios, recorrentes, de predomínio sistémico.

Resultados

A história natural da DSA é apresentada no quadro 5, tendo o tempo de evolução da doença, desde as primeiras manifestações até à presente data, variado entre 2 e 18 anos (média ± desvio-padrão = 8,7 ± 5.7 anos).

As manifestações clínicas apresentadas pelos nove doentes encontram-se sumarizadas no quadro 3 e os dados laboratoriais no quadro 4.

Quadro 3. Manifestações clínicas durante o curso da DSA

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8	Caso 9	Total
Idade de início	38	37	73	32	58	18	45	29	27	
Sexo	M	F	M	M	F	F	F	F	M	4M/5F
Febre ≥39°C	+	+	+	+	+	+	+	+	+	9/9
Perda peso >10%	-	-	-	+	-	-	+	-	-	2/9
Odinofagia	+	-	-	-	-	-	-	-	-	1/9
Artralgias	+	+	+	+	+	+	+	+	+	9/9
Rigidez matinal	-	+	+	+	+	+	+	+	+	8/9
Mialgias	+	-	-	+	+	-	+	+	+	6/9
Dor abdominal	-	-	-	-	-	-	+	-	-	1/9
Alopécia	-	-	-	-	-	+	+	-	-	2/9
Rash de Still	-	+	-	+	+	+	+	+	-	6/9
Artrite	+	+	-	+	+	+	+	-	+	7/9
Artrite inicial	+	+	-	+	+	+	+	-	+	7/9
Linfadenopatias	-	+	-	-	+	+	+	-	+	5/9
Hepatomegália	-	-	-	+	-	-	+	+	-	3/9
Esplenomegália	-	-	-	+	-	-	+	-	-	2/9
Pleurite	+	-	+	+	-	-	+	-	-	4/9
Pericardite	-	-	-	-	-	+	+	-	-	2/9
Pneumonite	+	-	-	+	-	+	-	+	-	4/9

Quadro 4. Alterações laboratoriais e radiológicas na DSA

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8	Caso 9	Total
GB (×10^9/L)	23.1	15.6	33.4	32.7	12.2	11.5	12.3	14.4	15.8	9/9
PMN (%)	84.7	81.0	90.7	96.0	73.4	75.0	84.1	70.9	85.0	6/9
Hb (g/dl)	11.8	11.9	13.2	10.9	9.7	10.4	6.5	9.5	12.8	8/9
Plaq. (×10^9/L)	551	387	260	468	547	310	695	553	302	5/9
VS(mm/hora)	101	54	44	90	130	60	110	120	34	9/9
AST/ ALT (U/L)	34/90	23/25	22/23	37/57	17/23	36/55	890/1440	10/14	25/64	5/9
Albumina (%)	44.4	48.8	60.5	51.7	44.0	42.2	43.1	41.8	58.9	7/9
Ferritina (ng/ml)	NR	NR	NR	4091.0	NR	153	68	3338.0	NR	2/9
Factor reumatóide	–	–	–	–	–	–	–	–	–	9/9
ANA	–	–	–	–	–	–	–	–	–	9/9
Envolvimento rx anca	–	–	–	+	–	+	+	+	+	5/9

GB= glóbulos brancos; PMN= polimorfonucleares; HB= hemoglobina; Plaq.= plaquetas; NR= não realizado.

Quadro 5. História natural da DSA

Padrão	Caso nº	Duração doença (anos)	Articular início/evolução	Doença anca	Doença activa	Última terapêut.	Complicações
Sistémico monocíclico	1	7	Oa/Oa	–	–	ø	
	2	10	Pa/Oa	–	–	AINE	
Sistémico policíclico	3	4	Pa/Oa	–	–	AINE, PDN	Herpes Zoster oftálmico
Articular crónico sistémico monocíclico	4	2	Pa/Pa	+	+	PDN,.HCQ MTX, anti-TNFα	Infecções respiratórias
	5	7	Pa/Pa	–	+	AINE, PDN, MTX	
	6	18	Pa/Pa	+	+	PDN, MTX,	ATCF bilateral, infecções urinárias de repetição
	7	14	Pa/Oa	+	+	AINE, PDN	Queratocon-juntivite seca; aguarda ATCF dir.
Articular crónico sistémico policíclico	8	2	Pa/Pa	+	+	PDN, AINE	Hepatite
	9	14	Pa/Pa	+	+	PDN, MTX anti-TNFα	

Oa= oligoarticular; Pa= poliarticular, AINE= antiinflamatório não esteroide; PDN= prednisona;
MTX= metotrexato, HCQ= hidroxicloroquina; ATCF= artroplastia total da coxofemoral.

A idade de início da doença variou entre 18 e 73 anos (média±desvio-padrão = 39,7±16.9 anos), com seis dos doentes a terem as primeiras manifestações antes dos 40 anos (adulto jovem).

Em relação à distribuição por sexos, 4 eram do sexo masculino e 5 do feminino.

Todos os doentes apresentaram os seguintes dados: picos febris ≥39ºC, artralgias, leucocitose e VS elevada, não tendo sido detectados títulos significativos de ANA nem de factor reumatóide. Outros parâmetros clínicos e laboratoriais encontrados em mais de 50% dos doentes foram: anemia, rigidez matinal >30 min, mialgias, *rash* de Still, artrite, linfadenopatias, neutrofilia, trombocitose, elevação das enzimas hepáticas e hipoalbuminémia. Outras manifestações menos frequentes foram: pleurite, pneumonite, hepatomegália, perda ponderal, alopécia, esplenomegália, pericardite, odinofagia e dor abdominal.

A vários doentes foram realizadas sinovectomias químicas ou outras infiltrações com corticosteróides, sendo as articulações mais frequentemente alvo destas manobras invasivas os joelhos e os punhos; 3 foram submetidos a artrocenteses e/ou biópsias da membrana sinovial; 5 realizaram biópsias hepáticas, musculares ou ganglionares, regra geral com resultados inespecíficos, servindo sobretudo para exclusão de outros diagnósticos diferenciais. Uma doente foi submetida a artroplastia total da articulação coxo-femoral (ATCF), bilateral e outro aguarda a sua realização. A média de internamentos hospitalares atribuíveis à doença foi de 2,3/doente, oscilando entre 1 e 4.

Destes internamentos, a maioria decorreu em serviços de Doenças Infecto-Contagiosas, com investigações exaustivas para síndrome febril indeterminado.

De mencionar um doente com 7 internamentos, não contabilizados para a média total por se deverem a hospitalizações para infusão de terapêutica com anticorpo monoclonal anti-factor de necrose tumoral alfa (anticorpo anti-TNFα).

Ocorreram complicações (terapêuticas e da própria doença) em 5 doentes: herpes zoster oftálmico, infecções urinárias de repetição, infecções respiratórias, queratoconjuntivite seca e hepatite.

Os 3 primeiros casos encontram-se em remissão há 6, 8 e 1 anos respectivamente.

As imagens radiológicas iniciais mostraram apenas edema das partes moles ou osteopénia periarticular. As radiografias efectuadas com maior tempo de evolução da doença já apresentaram, nalguns doentes, estreitamento da entrelinha articular ou erosões, com predomínio nas articulações carpo-metacárpicas e inter-cárpicas e, com menor frequência, também nas articulações do tarso. Verificou-se, também, envolvimento de uma ou de ambas as articulações coxo-femorais em 5 doentes, com necessidade de substituição da articulação em 2.

Relativamente ao tratamento, a terapêutica inicial de eleição foram os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), em doses altas. Num caso a resposta foi totalmente satisfatória, com regressão das manifestações sistémicas e articulares que apresentava (caso 1). Nos restantes foi necessário adicionar ou substituir por outros agentes terapêuticos.

Oito dos doentes foram tratados com prednisona ao longo da evolução, com resposta óptima no caso 2, tendo realizado a redução progressiva dos corticosteróides até parar completamente, sem exacerbações da doença. Nos casos 3, 7 e 8 o controlo da doença foi razoavelmente satisfatório, estando actualmente medicados com doses baixas de prednisona, associada ou não a AINEs.

Nos casos 4, 5, 6 e 9 adicionou-se metotrexato, por ineficácia terapêutica dos agentes anteriores. Em 2 destes doentes, a doença manteve-se renitente à terapêutica instituída, pelo que iniciaram tratamento com anticorpo anti-TNFα, no caso 4 há cerca de um mês e no caso 9 há aproximadamente um ano, ambos com resposta favorável até à data.

Outras drogas utilizadas com êxito parcial foram a salazopirina, os sais de ouro, a azatioprina, a D-penicilamina e a hidroxicloroquina.

Em relação ao prognóstico e à história natural/curso da doença observámos como os dois casos com padrão monocíclico sistémico, um com início poliarticular e o outro oligoarticular, ambos oligoarticulares com o decorrer do tempo, não apresentaram sinais ulteriores de actividade da doença, encontrando-se actualmente sem medicação. Apenas um doente teve o padrão policíclico sistémico, tendo tido, ao longo dos 4 anos de doença, vários episódios de exacerbação dos sintomas, separados por intervalos assintomáticos, de gravidade e duração variáveis e imprevisíveis, conseguindo-se no entanto o controlo da doença com corticosteróides em baixa dose.

Os restantes 6 doentes manifestaram um padrão de doença crónica, tendo 4 manifestações sistémicas somente no início e 2 também ao longo do curso da doença. Os 6 tiveram um envolvi-

mento articular inicial múltiplo (>5 articulações), com apenas um a evoluir para oligoarticular. Foi nos doentes deste grupo que se verificou envolvimento das ancas, permanecendo a doença activa, embora com menor intensidade que no episódio inaugural. Todos estes doentes requereram corticosteróides e 4 deles também metotrexato. A dois doentes refractários a todas as terapêuticas convencionais, instituiu-se terapêutica com anticorpo monoclonal anti-factor de necrose tumoral alfa.

Discussão

Como já referido anteriormente, não existe nenhum marcador biológico nem alterações histopatológicas patognomónicas da doença, baseando-se o diagnóstico essencialmente na clínica, após exclusão de outras patologias, nomeadamente do foro infeccioso, imunológico e neoplásico. Esta suspeita clínica acompanhada de certas alterações laboratoriais, como leucocitose com neutrofilia, VS elevada, anemia e ausência de factor reumatóide e de ANAs, permite consolidar o diagnóstico. Estudos recentes revelam a existência de níveis bastante elevados de ferritina sérica (>4000ng/ml), de tal forma que alguns autores advogam que esta proteína de fase aguda deve ser utilizada como marcador de doença activa e de monitorização terapêutica, visto que os seus valores tendem a normalizar com o controlo da doença[12,13]. No nosso trabalho não tivemos dados suficientes para o avaliar.

Não se verificou uma diferença apreciável em relação ao sexo, de acordo com as séries mais recentes da literatura[4,6], embora contraste com o predomínio feminino relatado nas descrições iniciais de Bywaters[1] e Medsger e Christy[14] e até com o predomínio masculino descrito por Bujak e col.[15].

Na nossa série de doentes, houve uma incidência maior no adulto jovem – dois terços dos casos desenvolveram DSA entre os 16 e os 40 anos, decrescendo o número de doentes com a idade, tal como descrito na literatura[4].

Têm sido propostos vários critérios de diagnóstico ou de classificação da DSA, não tendo qualquer um deles aceitação generalizada. Uma grande parte dos autores, como Esdaile[16], Sampalis[6], Bluqqel e Dieppe[10], segue preferencialmente os critérios propostos por Cush e col. em 1987, se bem que a comparação entre os vários tipos de critérios, realizada em 1996 por Masson e col.[17] sugira que os de Yamaguchi e col., de 1992, apresentem maior sensibilidade e especificidade. No nosso trabalho, todos os doentes cumpriram os critérios diagnósticos de Cush e col., bem como os de Yamaguchi e col.

Há controvérsia em relação à morbilidade associada a esta doença. As primeiras publicações sugeriam um baixo risco de deformação articular e um bom prognóstico a longo prazo[16]. Esta evolução tão benigna tem sido posta em causa em trabalhos que relatam morbilidade significativa associada a esta doença[5]. Nomeadamente, na nossa série apenas um terço dos doentes não tem doença activa, apresentando os outros dois terços resposta parcial à terapêutica, no que respeita ao envolvimento articular e/ou sistémico. Foi ainda possível constatar várias complicações com alguma gravidade, como hepatite e infecções respiratórias e urinárias, que motivaram múltiplos internamentos.

Apesar do número de doentes ser reduzido, pensamos que o predomínio de doença sistémica ou articular e o número de articulações envolvidas (oligo/poli), dá-nos uma ideia da possível evolução da doença[2,7,10]. Na nossa série, verifica-se que os 3 doentes com padrão sistémico sem envolvimento articular crónico se encontram, actualmente, sem sinais de doença activa e os 6 restantes, com padrão articular crónico, permanecem com doença articular activa. Dos 3 doentes com padrão de início poliarticular, que evoluíram para oligoarticular, 2 também não apresentam doença activa, se bem que pertençam ao grupo sistémico, cuja evolução parece mais favorável. Os casos em que a doença se mantém activa necessitam sempre de corticosteróides[18] e com frequência de outra terapêutica mais agressiva como o metrotrexato[19,20]. Em 2 casos refractários a esta terapêutica adicionou-se anticorpo monoclonal anti-factor de necrose tumoral alfa, experimentalmente, com respostas animadoras[21]. Por outro lado, o doente com início oligoarticular só precisou de AINEs[2,10] e os 2 que evoluíram de poliarticular a oligoarticular foram bem controlados com prednisona[2,10,18]. Estes 3 doentes têm consideravelmente melhor *status* funcional.

Continua a ser difícil avaliar a eficácia do tratamento, decidir quais as drogas a utilizar em função do curso da doença e a dose certa para evitar a recorrência, devido aos poucos casos

relatados nas diferentes séries, à realização de ensaios terapêuticos com escasso número de doentes e à falta de estudos controlados.

Referências Bibliográficas

1. Bywaters EGL. Still's disease in the adult. Ann Rheum Dis 1971; 30:121-331.
2. Zurita L, Moreno M. Artritis Reumatoide. Enfermedad de Still del adulto. in: Ruiz AA, ed. Manual S.E.R. de las enfermedades reumáticas. Madrid: Panamericana, 2000:265-269.
3. Peres A, Paulo C, Queiroz MV – Doença de Still do adulto. Cadernos de Reumatologia 2001; Vol. 12, Nº 2: 63-80
4. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, Carette S, Decary F, Salusinsky-Sternbach M e col. Adult Still's disease: manifestations, disease course and outcome in 62 patients. Medicine (Baltimore) 1991; 70:118-136.
5. Elkon KB, Hughes GRV, Bywaters EGL e col. Adult-onset Still's disease. Twenty-year follow-up and further studies of patients with active disease. Arthritis Rheum. 1982; 25:647--654.
6. Sampalis JS, Medsger Jr TA, Fries JF, Yeadon C, Senecal JL, Myhak D e col. Risk factors for adult Still's disease. J Rheumatol 1996; 23:2049-2054.
7. Cush JJ, Medsger Jr TA, Christy WC, Herbert DC, Cooperstein LA. Adult-onset Still's disease: clinical course and outcome. Arthritis Rheum. 1987; 30:758-794.
8. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T e col. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. J Rheumatol. 1992; 19:424-430.
9. Uppal SS, Pande IRA, Kumar A, Kailash S, Sekharan NG, Adya CM, Malaviya NA. Adult onset Still's disease in Northern India: Comparison with juvenile onset Still's disease. Brit J Rheumatol. 1995; 34:429-434.
10. Esdaile JM: Adult Still's disease. in: Klippel JH, Dieppe PA, eds. Rheumatology. London. Mosby. 1998:5.22.1-5.22.8.
11. Sampalis JS, Esdaile JM, Medsger Jr TA, Partridge AJ, Senecal JL, e col. A controlled study of the long-term prognosis of adult Still's disease. Am J Med. 1995; 98:384-388.
12. Coffernils M, Soupart A, Pradier O, Feremans W, Néve P, Decaux G. Hyperferritinemia in adult onset Still's disease and the hemaphagocytic syndrome. J Rheumatol 1992; 19:1425--1427.
13. Van Reeth C, Le Moel G, Lasne Y, Revenant MC, Agneray J, Kahn MF, Bourgeois P. Serum ferritin and isoferritins are tools for diagnosis of active adult Still's disease. J Rheumatol. 1994; 21:890-895.
14. Medsger Jr TA, Christy WC. Carpal arthritis with ankylosis in late onset Still's disease. Arthritis Rheum 1976; 19:232-242.
15. Bujak JS, Aptekar RG, Decker JL, Wolff SM. Juvenile rheumatoid arthritis presenting in the adult as fever of unknown origin. Medicine. (Baltimore) 1973; 52:431-444
16. Esdaile JM, Tannenbaum H, Hawkins D. Adult Still's disease. Am J Med. 1980; 68:825-830.
17. Masson C, Le Loet X, Liote F, Dubost JJ, Boissier MC, Perroux-Goumy L e col. Comparative study of 6 types of criteria in adult Still's disease. J Rheumatol. 1996; 23:495-497.Brit J Rheumatol. 1997; 36:589-593.
18. Bisagni-Faure A, Job-Deslandre C, Menkes CJ. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in Still's disease. J Rheumatol. 1992; 19:1487-1488.
19. Kraus A, Alarcón Segovia D.Fever in adult onset Still's disease. Resoonse to methotrexate. J Rheumatol. 1991; 18:918--920.
20. Aydintug AO, D'Cruz D, Cervera R, Khamashta MA, Hughes GRV. Low dose Methotrexate treatment in adult Still´s disease.J Rheumatol. 1992; 19:431-435.
21. Elliot MJ, Woo P, Charles P, Log-Fox A, Woody JN, Maini RN. Suppression of fever and the acute phase response in a patient with juvenile chronic arthritis treated with monoclonal antibody to tumor necrosis factor-[alpha] (cA2).

Sociedade Portuguesa de Reumatologia

Conheça

Participe

Influencie

Os Caminhos da Reumatologia Portuguesa em www.spreumatologia.pt