

ACOMETIMENTO PULMONAR E CARDÍACO EM DOENÇA DE STILL DO ADULTO E RESPOSTA À IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA

Nilton Salles Rosa Neto,* Leandro Waldrich,** Jozélio Freire de Carvalho,*** Rosa Maria Rodrigues Pereira****

Resumo

Manifestações cardiopulmonares de doença de Still do adulto (DSA) incluem pericardite, derrame pleural, infiltrados pulmonares transitórios, doença intersticial pulmonar e miocardite. A presença de serosite é comum, porém miocardite e pneumonite são infrequentes e têm alto risco de mortalidade. Estas manifestações podem ocorrer tanto no início da doença como em recidivas. Casos previamente relatados com acometimento cardiopulmonar foram tratados com doses altas de corticosteróides e imunossupressores e, quando refratários, imunoglobulina intravenosa (IGIV). Relatamos um caso grave de reativação de DAS, com pleuropneumonia e miopericardite, que após refratariedade ao pulso de metilprednisolona, associado com altas doses de prednisona e ciclosporina, obteve melhora com IGIV 1g/kg/dia por dois dias.

Palavras-chave: Doença de Still do Adulto; Imunoglobulina Intravenosa; Pericardite; Miocardite; Pneumonite.

Abstract

Cardiopulmonary manifestations of adult-onset Still's disease (AOSD) include pericarditis, pleural effusion, transient pulmonary infiltrates, pulmo-

nary interstitial disease and myocarditis. Serositis are common but pneumonitis and myocarditis are not and bring elevated risk of mortality. They may manifest on disease onset or flares. Previously reported cases were treated with high-dose glucocorticoids and immunosuppressants and, when refractory, intravenous immunoglobulin (IVIG). We report an AOSD patient whose flare presented with severe pleuropneumonitis and myopericarditis and, following nonresponse to a methylprednisolone pulse, high dose of prednisone and cyclosporine A, recovered after a 2-day 1g/kg/day IVIG infusion.

Keywords: Adult-onset Still's Disease; Intravenous Immunoglobulin; Pericarditis; Myocarditis; Pneumonitis.

Introdução

A doença de Still do adulto (DSA) é uma doença inflamatória de etiologia desconhecida caracterizada por febre elevada acompanhada de eritema cutâneo evanescente, artralgias e artrite, linfadenopatia e serosite. Os sintomas constitucionais são também frequentes. Apesar de algumas semelhanças à forma sistêmica da artrite idiopática juvenil, apresenta critérios próprios e diferenças no tratamento.¹

Apesar da ocorrência de serosite ser comum, o desenvolvimento de miocardiopatia e pneumonite é incomum, existindo alguns relatos na literatura.¹

A DSA costuma ter uma boa resposta terapêutica a anti-inflamatórios não-hormonais (AINH), a glicocorticóides (GC) ou a imunossupressores (IS).¹ Casos relatados com acometimento cardiopulmonar grave foram tratados com doses altas de GC, com ciclofosfamida (CFF), antagonistas de fator de necrose tumoral-alfa (anti-TNF α) e imunoglobulina intravenosa (IGIV).²⁻¹⁰

Descrevemos um caso de DSA que necessitou de internação na UTI devido ao grave comprome-

*Médico Residente, Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP);

**Acadêmico de Medicina da Universidade do Planalto Catarinense (UNIPLAC);

***Professor Colaborador da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e Médico Assistente Doutor do Serviço de Reumatologia do HC-FMUSP;

****Professora Associada da Disciplina de Reumatologia da FMUSP e Médica Assistente Livre Docente do Serviço de Reumatologia do HC-FMUSP.

timento cardiopulmonar, sem resposta ao tratamento convencional (GC, IS, pulsoterapia com metilprednisolona) que necessitou de IGIV para o controle da manifestação de miopericardite e pleuropneumonia.

Relato de Caso

Paciente do sexo masculino, 49 anos, branco, com diagnóstico de DSA desde 2005. À época apresentou febre persistente, dor de garganta, artrite e *rash* cutâneo, não tendo sido identificadas linfadenopatia, hepatoesplenomegalia ou alteração de transaminases. Os fatores reumatoide e antinuclear eram negativos. Inicialmente foi tratado somente com GC e optou-se posteriormente pela introdução de ciclosporina (CCP) como droga de base, na dose de 200mg/dia (~2mg/kg/dia) e difosfato de cloroquina (DFC) 250mg/dia com bom controle da doença. Devido à remissão dos sintomas iniciais (febre, dor de garganta, artrite e *rash* cutâneo), suspendeu-se o deflazacort em Agosto/2007. Na época a ferritina era de 341 ng/mL. Em Julho/2008 diminuiu-se a dose da ciclosporina para 100mg/dia.

Em Novembro/2008 evoluiu com febre, dor de garganta, adenomegalia cervical, *rash* cutâneo eritematoso e pruriginoso em tronco e pescoço, com valores de ferritina de 1041 ng/mL. Queixava-se de cansaço e astenia. Optou-se por introdução de prednisona 40mg/dia, hidroxizina 60mg/dia para o prurido, e manteve-se a dose da ciclosporina.

Após duas semanas houve piora do cansaço, evoluindo com quadro de insuficiência cardíaca (dispneia aos pequenos esforços, ortopneia e ede-

ma de membros inferiores) e surgimento de poliartrose e hepatoesplenomegalia. O paciente foi internado para compensação da atividade de doença.

Os resultados dos exames laboratoriais e sua evolução são mostrados na Tabela I.

A radiografia de tórax revelou aumento da área cardíaca (Figura 1) e o ecocardiograma transtorácico (ECOTT) em Novembro/2008 mostrou fração de ejeção (FE) de 41% (valor de referência – VR >55%), com dilatação de câmaras esquerdas, disfunção sistólica moderada de ventrículo esquerdo e hipocinesia difusa. A dosagem dos marcadores de lesão miocárdica foram normais: fração MB da creatinoquinase foi <0,8 (VR <5 ng/ml) e troponina I <0,01 (VR <0,11 ng/ml).

A tomografia computadorizada de tórax evidenciou volumoso derrame pericárdico, derrame pleural bilateral e discretas opacidades em vidro fosco em lobo superior direito (sugestivo de pneumopatia inflamatória). Notaram-se ainda linfadenomegalia mediastinal e hepatoesplenomegalia e afastou-se tromboembolismo pulmonar (Figura 2).

A punção do líquido pleural demonstrou exsudato, com desidrogenase láctica 1806 U/L (relação DHL 3,7), glicose 84 mg/dl, proteínas totais 2,9 g/dl (relação 0,5), pH 7,0, cultura negativa, pesquisa de BAAR negativa.

O paciente necessitou de internação em unidade de terapia intensiva. Recebeu pulsoterapia com metilprednisolona 1000mg/dia por três dias. Manteve-se febril, sem foco infeccioso determinado, e sem resposta à antibioticoterapia de amplo espectro. Pela manutenção da atividade optou-se por IGIV 1g/kg/dia por dois dias. Não foi realizado mie-

Tabela I. Exames laboratoriais iniciais e evolutivos do paciente

Exame	Valor de Referência (VR)	Out/08	Nov/08	15/Dez/08	23/Dez/08	Jan/09	Jun/09
PCR	< 3 mg/L	6,33	—	—	129	0,97	0,32
Ferritina	30-400 ng/mL	499	1.094	162.039		1650	510
Hemoglobina	13-18 g/dL	15,2	13,2	10,2	8,4	11,8	13,7
Leucócitos	4-11 mil/mm ³	5.860	10.390	9.100	6.600	9.200	6.570
Plaquetas	140-450 mil/mm ³	118.000	130.000	166.000	198.000	181.000	172.000
PAAS	< 6,4 mg/L	—	—	—	—	22	—
ALT	< 41 U/L	—	88	—	52	45	24
AST	< 37 U/L	—	153	—	53	31	22

PCR: proteína C-reativa; PAAS: Proteína Amiloide A Sérica; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase

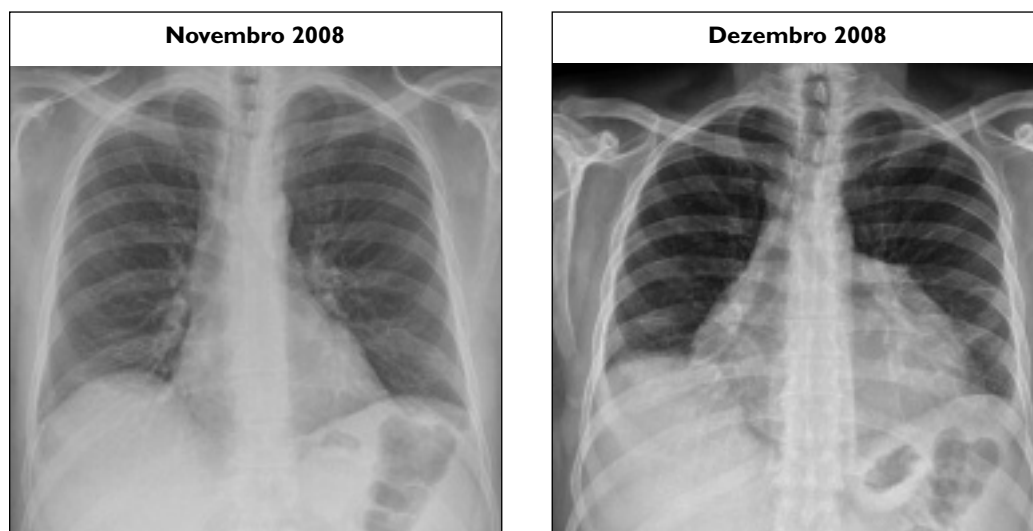


Figura 1. Radiografia de tórax em incidência pósterio-anterior mostrando comparativamente um aumento importante da área cardíaca.



Figura 2. Tomografia computadorizada de tórax demonstrando opacidades em vidro fosco em lobo superior direito e derrame pleural bilateral.

lograma.

No ECOTT controle de Dezembro/2008, a FE era 57,9%, com função global e segmentar de ventrículo esquerdo normais, e pericárdio espessado, com derrame moderado, sem sinais de restrição.

Evoluiu com cessação da febre, controle dos sintomas cutâneo-articulares e compensação cardiopulmonar. Mantiveram-se a prednisona na dose de 1mg/kg/dia (80mg/dia), CCP 200mg/dia e DFC 250mg.

Recebeu outras duas infusões de IGIV com in-

tervalo de dois meses e atualmente encontra-se assintomático, em uso de prednisona 15mg/dia e CCP 300mg/dia (~3mg/kg/dia).

Discussão

A DSA é uma enfermidade rara e a idade média dos pacientes é de 38,1 anos, e 67% apresentam-se após os 35 anos, com predomínio em mulheres.¹ O diagnóstico é feito usando-se os critérios de Yamaguchi,¹¹ com uma sensibilidade de 93,5%, que requerem a presença de cinco manifestações, sendo pelo menos duas manifestações ditas maiores. Entre as manifestações maiores estão (a) febre elevada ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) por pelo menos uma semana, (b) artralgias ou artrite por pelo menos duas semanas, (c) *rash* cutâneo macular ou maculopapular, de cor salmão, não pruriginoso que geralmente acompanha a febre e (d) leucocitose acima de 10.000, com ao menos 80% de granulócitos; e os menores são (a) dor de garganta, (b) linfadenopatia, (c) hepatomegalia e/ou esplenomegalia, (d) elevação de transaminases ou desidrogenase láctica (sugerindo lesão hepática) (e) fatores reumatóide e antinuclear negativos. O diagnóstico é firmado após exclusão de outras causas, como infecções, neoplasias e outras doenças autoimunes. A ferritina sérica está aumentada em mais de 70% dos casos geralmente em níveis acima de 3.000ng/mL, sendo utilizada como marcador de atividade da doen-

ça e de resposta terapêutica.

O tratamento de escolha da fase aguda depende da gravidade e intensidade das manifestações. A monoterapia com AINH é eficaz apenas em 7 a 15% dos casos, ainda assim apenas nos menos graves.¹⁷ Já o uso de GC obtém controle em até 95% dos pacientes.¹⁸ Dependendo do curso da doença há a necessidade conjunta de IS. O metotrexato (MTX) é a droga com a melhor eficácia demonstrada em reduzir a dose de GC e atingir a remissão, não devendo ser iniciado na fase aguda com elevação de enzimas hepáticas.^{17,19} A CCP é muito utilizada como droga de segunda linha em casos refratários. Há referências italiana²⁰ e japonesa²¹ sobre a CCP como primeira escolha, mostrando-se boa em pacientes com DAS.

Atualmente a experiência com o uso de imunobiológicos em casos refratários vem aumentando, em especial os anti-TNF α , antagonistas de IL-6 (tocilizumabe) e do receptor de IL-1 (anakinra), as citocinas mais envolvidas na patogênese da doença.^{18,19} Apesar de haver um relato de miocardite em DSA com resposta ao uso de etanercepte,¹⁰ acreditamos que nestes casos os imunobiológicos não sejam a primeira opção devido à chance potencial de piorar a insuficiência cardíaca além do alto risco infeccioso uma vez que frequentemente estes pacientes são internados em unidades de terapia intensiva e em uso de antibióticos de amplo espectro devido à dificuldade em se afastar infecção ativa.

Outra boa opção indicada para casos refratários é o anakinra, geralmente com respostas rápidas e eficazes,²²⁻²⁴ mas que infelizmente ainda não se encontra disponível para uso no Brasil. O tocilizumabe somente foi autorizado recentemente e seu uso em DSA é *off-label*, com experiência advinda de casos de artrite idiopática juvenil forma sistêmica ou relatos de caso.²⁵ Há relato de uso de rituximabe, um inibidor de CD20, com resposta sustentada por até um ano.²⁶

Manifestações cardiopulmonares de DSA incluem pericardite, derrame pleural, infiltrados pulmonares transitórios, doença intersticial pulmonar e miocardite.^{1,5,12} Pode ocorrer também disfunção diafragmática e lesão medicamentosa.¹² A miocardite, que ocorre em até 3% dos pacientes,²⁷ é geralmente acompanhada da pericardite e pode ocorrer tanto no início da doença como em recidivas e aparecem como arritmias, insuficiência cardíaca, choque cardiogênico ou morte súbita.

Dos casos de miopericardites ou pneumonite

intersticial descritos na literatura, identifica-se um predomínio do sexo masculino (64%), com idades variando entre 20 e 52 anos.²⁻¹⁰ Apesar de um caso ter obtido resposta somente com GC oral,² a maioria necessitou de pulsoterapia com metilprednisolona^{3-5,7,8} ou o uso conjunto de IS como MTX,^{6,8} CFF^{3,4} associando-se também imunobiológicos como infliximabe⁶ e etanercepte (ETC).¹⁰ Um dos relatos reforça a gravidade deste tipo de manifestação uma vez que o paciente descrito não recebeu tratamento específico e desenvolveu choque cardiogênico refratário e evoluiu a óbito.⁹ Dois casos receberam IGIV e houve ótima resposta. A manutenção em um deles foi com GC oral³ e, para outro, além do GC, ETC e MTX.⁸

Tentou-se o uso de IGIV para DSA como indução de remissão, em séries de casos com resposta positiva,^{13,14,18} contudo ainda questionada, pois alguns pacientes ainda não haviam recebido GC; e também para casos refratários ao tratamento habitual,¹⁵ como o aqui exposto. Casos de síndrome de ativação macrofágica em DSA podem ter evolução semelhante, diferindo mais comumente com relação ao acometimento cutâneo-articular, e responder ao uso precoce de IGIV.^{16,17}

Relatamos um caso de DSA cuja reativação apresentou pleuropneumonite e miopericardite e, após refratariedade ao pulso de metilprednisolona associado com doses altas de prednisona, obteve melhora com IGIV 1g/kg/dia por dois dias. Os autores chamam a atenção para esta possibilidade terapêutica em casos graves com alto risco de mortalidade.

Apesar de novamente obtido o controle clínico da doença neste caso não se pode afirmar que a CCP na dose 3 mg/kg/dia conseguirá manter a doença em remissão à retirada gradual do GC.

Correspondência para

Dra. Rosa Maria Rodrigues Pereira
Av. Dr. Arnaldo, 455, 3º andar, sala 3105,
CEP 01246-903, Cerqueira César
São Paulo, SP, Brasil
Tel: 11-3061-7213, Fax: 11-3061-7490
E-mail: rosamariarp@yahoo.com

Referências

1. Kádár J, Petrovicz E. Adult-onset Still's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:663-676.
2. Hosaka S, Takashina N, Ishikawa A, Kondo H, Kashiwazaki S. Adult Still's disease with myocarditis and peritonitis. *Intern Med* 1992;31:812-815.
3. Yoshinaga H, Koike R, Maruyama T et al. Still's disease relapse with severe pneumonitis after prolonged

- remission. *Intern Med* 1993;32:902-905.
4. Ueda T, Mizushige K, Sakamoto S et al. Adult Still's disease with myocardial dysfunction induced by microangiopathy. *Jpn Circ J* 1997;61:74-77.
 5. Vandergheynst F, Gosset J, van de Borne P, Decaux G. Myopericarditis revealing adult-onset Still's disease. *Acta Clin Belg* 2005;60:205-208.
 6. Kristensen LE, Bartosik I. Myocarditis in adult-onset Still's disease despite significant immunosuppressive therapy. *Scand J Rheumatol* 2006;35:330-331.
 7. Biron C, Chambellan A, Agard C, Denis M, Germaud P, Hamidou MA. Acute respiratory failure revealing adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol* 2006;25:766-768.
 8. Kuek A, Weerakoon A, Ahmed K, Östör AJ. Adult-onset Still's disease and myocarditis: successful treatment with intravenous immunoglobulin and maintenance of remission with etanercept. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1043-1044.
 9. Colina M, Govoni M, Trotta F. Fatal myocarditis in adult-onset Still disease with diffuse intravascular coagulation. *Rheumatol Int*. Published Online First: 2 December 2008 doi: 10.1007/s00296-008-0813-3.
 10. Yang DH, Chang DM, Lai JH et al. Etanercept as a rescue agent in patient with adult onset Still's disease complicated with congestive heart failure. *Rheumatol Int* 2008;29:95-98.
 11. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992;19:424-430.
 12. Cheema GS, Quismorio FP. Pulmonary involvement in adult-onset Still's disease. *Curr Opin Pulm Med* 1999;5:305-309.
 13. Vignes S, Wechsler B, Amoura Z et al. Intravenous immunoglobulin in adult Still's disease refractory to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16:295-298.
 14. Permal S, Wechsler B, Cabane J, Perrot S, Blum L, Imbert JC. Traitement de la maladie de Still de l'adulte par immunoglobulines intraveineuses. *Rev Med Interne* 1995;16:250-254.
 15. Bennett AN, Peterson P, Sangle S et al. Adult onset Still's disease and collapsing glomerulonephropathy: successful treatment with intravenous immunoglobulins and mycophenolate mofetil. *Rheumatology* 2004;43:795-799.
 16. Emmenegger U, Frey U, Reimers A et al. Hyperferritinemia as indicator for intravenous immunoglobulin treatment in reactive macrophage activation syndromes. *Am J Hematol* 2001;68:4-10.
 17. Efthimiou P, Georgy S. Pathogenesis and management of adult-onset Still's disease. *Semin Arthritis Rheum* 2006;36:144-152.
 18. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2006;65:564-572.
 19. Mehrpoo G, Owlia MB, Soleimani H, Ayatollahi J. Adult-onset Still's disease: a report of 28 cases and review of the literature. *Mod Rheumatol* 2008;18:480-485.
 20. Marchesoni A, Ceravolo GP, Battafarano N, Rossetti A, Tosi S, Fantini F. Cyclosporin A in the treatment of adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 1997;24:1582-1587.
 21. Mitamura M, Tada Y, Koarada S et al. Cyclosporin A treatment for Japanese patients with severe adult-onset Still's disease. *Mod Rheumatol* 2009;19:57-63.
 22. Kalliolias GD, Georgiou PE, Antonopoulos IA, Andonopoulos AP, Liossis SN. Anakinra treatment in patients with adult-onset Still's disease is fast, effective, safe and steroid sparing: experience from an uncontrolled trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:842-843.
 23. Maier J, Birkenfeld G, Pfisteringer J, Schölmerich J, Fleck M, Brühl H. Effective treatment of steroid refractory adult-onset Still's disease with anakinra. *J Rheumatol* 2008;35:939-941.
 24. Youssef J, Lazaro E, Blanco P, Viallard JF. Blockade of interleukin 1 receptor in Still's disease affects activation of peripheral T-lymphocytes. *J Rheumatol* 2008;35:2453-2456.
 25. Iwamoto M, Nara H, Hirata D, Minota S, Nishimoto N, Yoshizaki K. Humanized monoclonal anti-interleukin-6 receptor antibody for treatment of intractable adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 2002;46:3388-3389.
 26. Ahmadi-Simab K, Lamprecht P, Jankowiak C, Gross WL. Successful treatment of refractory adult onset Still's disease with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1117-1118.
 27. Vignes S, Wechsler B, Piette JC. La maladie de Still. *Rev Med Interne* 1997;18:626-637.