

DOENÇA DE STILL NO ADULTO E MANIFESTAÇÕES HEPÁTICAS: RELATO DE CASO

ADULT STILL DISEASE AND LIVER MANIFESTATIONS: CASE REPORT

EDITH BROCKESTAYER¹, VINÍCIUS MATHEUS DE ASSUNÇÃO PEREIRA MACHADO², MELISSA YUMI FERREIRA KAWAMOTO³, CLÁUDIA VIEIRA DA COSTA⁴, FREDERICO BARRA DE MORAES⁵

RESUMO

A doença de Still do adulto é uma doença sistêmica, de causa desconhecida. É caracterizada clinicamente por estado febril prolongado, comprometimento articular e exantema evanescente. Não existem parâmetros laboratoriais ou histológicos para o seu diagnóstico e requer exclusão de doenças infecciosas, autoimune, neoplásica e granulomatosas. Discute-se o caso clínico de uma doente com queixas de febre, odinofagia, artralgia, eritema, hepatomegalia e elevação das aminotransferases. A ferritina glicosilada quando inferior a 20% associada a uma ferritina total acima de cinco vezes o valor máximo da normalidade pode auxiliar no diagnóstico. Após início da corticoterapia houve melhora do quadro clínico e laboratorial.

DESCRITORES: DOENÇA DE STILL NO ADULTO, SÍNDROME FEBRIL INDETERMINADA E HIPERFERRITINEMIA.

ABSTRACT

Adult Still disease is a systemic disease of unknown cause. It is clinically characterized by prolonged febrile state, joint involvement and evanescent rash. There are no laboratory or histological parameters so its diagnosis requires the exclusion of infectious, autoimmune, neoplastic and granulomatous diseases. We discuss the clinical case of a patient with complaints of fever, odynophagia, arthralgia, erythema, hepatomegaly, elevation of aminotransferases and hyperferritinemia. Glycosylated ferritin may aid in the diagnosis when less than 20% and associated with a total ferritin above five times the maximum value of normality. After starting corticotherapy, there was an improvement in the clinical and laboratory.

KEYWORDS: STILL'S DISEASE IN ADULTS, UNDETERMINED FEBRILE SYNDROME AND HYPERFERRITINEMIA.

INTRODUÇÃO

Descrita pela primeira vez em 1971 por Bywaters (1), a Doença do Still do Adulto (DSA) é uma variante da artrite reumatoide juvenil que é caracterizada por poliartrite crônica soronegativa em associação à doença inflamatória sistêmica. A febre geralmente ocorre 1 a 2 vezes ao dia, geralmente no começo da manhã ou final da tarde, a elevação é acentuada oscilando entre 39-40°C (2), ainda que entre os picos a temperatura fique normal.

Pacientes com doença de Still sentem-se bem quando a temperatura está normal e ficam muito sintomáticos no estado febril. O exantema ocorre na maioria dos pacientes, o aspecto característico é macular, cor de salmão, evanescente que é não-purpúrica, a sua presença sugere fortemente o diagnóstico sendo considerado por alguns autores um critério maior de

diagnóstico (3). Podendo cursar com linfadenopatia, esplenomegalia, hepatomegalia, pericardite, pneumonite, exantema, artralgia, artrite, febre. O VHS e PCR estão elevados, existe na eletroforese de proteínas séricas um aumento da alfa-2, hipergamaglobulinemia e hipoalbuminemia. Há leucocitose, elevação moderada das enzimas hepáticas, trombocitose (4). O FR e ANA são negativos ou valores baixos. Há elevação da ferritina, o que não se verifica nas outras doenças reumáticas com valores >4000 ng/ml, sendo este valor um possível marcador diagnóstico e acompanhamento terapêutico (5). O sistema nervoso pode ser atingido, havendo manifestações do tipo confusão mental, paralisia facial, epilepsia, meningoencefalite (6).

Na DAS pode verificar-se todo este envolvimento sistêmico e, mais raramente, complicações, como amiloidose, coagulação

1 - Médica gastroenterologista e hepatologista.

2 - Acadêmico de Medicina da UNIPAM.

3 - Acadêmica de Nutrição da UFG.

4 - Médica gastroenterologista e nutróloga.

5 - Professor adjunto da Faculdade de Medicina da UFG e da UNIFAN.

intravascular disseminada e hepatite aguda fulminante (1). Não existe teste diagnóstico para doença de still. O diagnóstico é de exclusão, feito pela composição apropriada de características clínicas e alterações laboratoriais na ausência de outras explicações como infecção ou neoplasia (3). Segundo Reginato, tem de haver um critério major: febre, leucocitose, exantema ou artrite, e um critério minor: poliserosite, odinofagia, fadiga e envolvimento do sistema retículo endolelial (1,6).

A doença de Still do adulto tem uma mortalidade significativa. Causas de óbito incluem infecção, falência hepática, amiloidose, síndrome da angústia respiratória do adulto, falência cardíaca, status epilepticus, coagulação intravascular disseminada e púrpura trombocitopênica trombótica (7). O objetivo é relatar um caso de Doença de Still no Adulto com manifestações hepáticas.

RELATO DE CASO

Paciente com 65 anos, sexo feminino, ativa, procedente do interior de Goiás, iniciou há três meses quadro de febre vespertina de 39°C, dor de garganta e, em seguida, artralgia de pequenas articulações, exantema em tronco, astenia e queda do estado geral. Alérgica á dipirona. História epidemiológica sem interesse. Antecedentes familiares irrelevantes. Foi inicialmente avaliada pelo infectologista que afastou as doenças infecciosas, entre elas tuberculose.

Encaminhada ao reumatologista realizando ecocardiograma: fração de ejeção de 68%, insuficiência mitral e tricúspide discreta; ultrassom de abdome total: discreta hepatoesplenomegalia; exames de sangue (tabela 1). Foi medicada inicialmente com ciclobenzapina, prednisona e paracetamol. Evoluiu com piora da elevação das transaminases e encaminhada ao hepatologista para avaliação de hepatotoxicidade por drogas. No entanto, não houve melhora das transaminases com a suspensão do tratamento. Realizados novos exames, os quais afastaram hemocromatose, hepatites virais, hepatite autoimune, deficiência de alfa-1-antitripsina e doença de Wilson.

Tabela 1. Doença de Still e fígado – exames laboratoriais da paciente.

FAN 1/160 (nuclear homogêneo)	Fosfatase Alcalina 153 (120)
VHS 104 mmHg (20)	TGO 100 (36)
FR negativo	TGP 105 (32)
anti-DNA negativo	G-GT 98 (38)
ANCA, negativo	Bilirrubinas Totais 0,71 (1,1)
anti-ENA negativo	Bilirrubina Direta 0,42 (0,42)
anti-SSA RO negativo	marcadores virais negativo
anti SSB LA negativo,	hematócrito 37%
ferritina 3496 (200)	leucócitos 12.800
	plaquetas 551.000

Devido ao quadro de febre vespertina acima de 39° há 3 meses, artrite, erupção evanescentes cor de salmão em tronco, hiperferritinemia com elevação de VHS e PCR, elevação das enzimas hepáticas foi levantada a hipótese diagnóstica de Doença de Still no adulto e realizado teste terapêutico com indometacina 100 mg de 12/12/h evoluindo com melhora do quadro geral e ficando apirética. Solicitado ferritina glicosilada, mas não encontrou laboratório que realizasse este exame. Iniciado, então, deflazacort e loxoprofeno sódico com normalização das transaminases, permanecendo apirética, melhora do estado geral, do rash e artralgia.

DISCUSSÃO

A Doença de Still foi descrita em 1897 por George Still (8), com possível associação entre doença hepática e artrite reumatoide. Em 1938, Hench (9) relatou a relação terapêutica entre icterícia e artralgia, e em 1949, Pinals (10) publicou que hepatite necrotizante severa com um agente supressor da artrite em ratos. A Tríade de Still é dada por: artrite, esplenomegalia e linfadenopatia, com manifestações associadas de rash, iridociclite e acometimento hepático.

A Doença de Still do Adulto, nos casos de febre de origem indeterminada, deve ser sempre considerada na abordagem do diagnóstico diferencial. Deve-se enfatizar que este diagnóstico é sempre de exclusão (tabela 2), o diagnóstico diferencial deve ser estabelecido com 4 grupos de doenças: infecciosa, neoplásica, doença do tecido conectivo e granulomatosa. As doenças reumatológicas estão associadas a uma grande variedade de alterações hepáticas desde elevação assintomática das aminotransferases até hipertensão portal e cirrose. As principais doenças reumatológicas que acometem o fígado são síndrome de Felty, Doença de Still, artrite reumatoide, polimialgia reumática, síndrome de Sjögren e lupus eritematoso sistêmico. As manifestações hepáticas descritas da doença de Still são: elevação das aminotransferases, hepatomegalia, infiltrato dos tratos portais por células inflamatórias, doença necro-inflamatória aguda e hepatite crônica.

Tabela 2. Doença de Still e fígado – relato de casos na literatura.

Associação com hepatite autoimune tipo 2	Ann Rheum Dis 2005; 64: 157 (12)
Hepatite aguda e alta ferritina sérica	Am J MedSci 2003; 326: 148 (13)
Hepatotoxicidade induzida por metotrexato	J Rheumatol 2002; 29: 2442 (14)
Insuficiência hepática fulminante associada ao tratamento da ARJ com sulfasalazina	Clin Rheumatol 1998; 17: 349 (15)
Alterações hepáticas associadas ao uso crônico do metotrexato	Arthritis Rheum 1997; 40: 2226 (16)
Alterações reativas não específicas	Br J Rheumatol. 1987;26:17-21. (17)

Hiperferritinemia é encontrada em mais de 70% dos pacientes com doença de Still ativa e está correlacionada com a atividade da doença, podendo ser usada como marcador, pois seus níveis excedem em muito os encontrados em outras doenças reumáticas. A hiperferritinemia extrema >10.000 ug/L ocorre na doença de Still e em crianças na chamada artrite juvenil idiopática sistêmica.

Foi demonstrado que a ferritina sérica é sintetizada em histiócitos em proliferação e liberada no plasma como ferritina não glicosilada, caracterizando-se como uma síndrome hemofagocítica. Alguns estudos mostram a correlação negativa entre a saturação de ferro da ferritina e a concentração de ferritina nos pacientes com doença de Still do adulto. Isto sugere que, na doença ativa, a síntese rápida de ferritina supera a taxa de incorporação do ferro na ferritina (11).

A ferritina e suas isoformas têm sido cada vez mais estudadas como auxiliares no diagnóstico da DAS. E uma atenção especial tem sido dada ao aumento da sua fração glicosilada. Em indivíduos saudáveis, os valores da fração glicosilada da ferritina situam-se entre 50 e 80%. Na maioria das doenças inflamatórias, estão entre 20 e 50%, e nos pacientes com DSA, menores que 20%. O valor da fração de ferritina glicosilada inferior a 20% associado com uma ferritina total cinco vezes maior que o limite superior da normalidade, tem uma sensibilidade de 43% e uma especificidade de 93% para o diagnóstico de DSA (11).

Pesquisas apontam que aproximadamente 20% dos pacientes com esta doença não apresentam mais sintomas após um ano de tratamento, sem recidivas. Em torno de 30% dos pacientes, os sintomas desaparecem, mas retornam ao longo dos anos seguintes e, em cerca de 50% dos pacientes, os sintomas persistem por um longo período (11). No caso apresentado houve melhora da ferritina sérica e normalização das transaminases após introdução da corticoterapia com resolução dos sintomas clínicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bywaters EGL. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 1971; 30: 121-333.
2. Elkon KB, Hughes GRV, Bywaters EGL. Adult Still's disease. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 647-54.
3. Esdaile JM, Tannenbaum H, Hawkins D. Adult Still's disease. *Am J Med* 1980; 68: 825-30.
4. Bray VJ: Doença de Still do Adulto. *Segredos em Reumatologia* 28: 200-02, 2001.
5. Kate JT, Drenth JPH, Kahn M-F, Van Deursen C. Iron saturation of serum ferritin in patients with adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2001; 28: 2213-5.
6. Melo MS. Doença de Still do adulto. *Rev Port Reumatol* 1992; 4 (34): 790-4.
7. Phillips WC, Weller R, Handfield-Jones SE, Kobza-Black A: Adult Still's disease. *British J Dermatology* 1994; 130: 511-3.
8. Still GF. Associação entre doença hepática e artrite reumatóide. *Med Chir Trans*, 1897; 80: 47-60.
9. Hench OS. Relação terapêutica entre icterícia e artralgia. *Br Med J*, 1938; 252.

10. Pinals RS. Hepatite necrotizante severa como agente supressor da artrite em ratos. *Ann Rheum Disease*, 1949; 8: 97-104.
11. Lopes S, Nunes H, Ferreira E. Doença de still do adulto - Três casos clínicos. *Coimbra Médica* 1990; 11: 241-9.
12. Nobili V, Devito R, Comparcola D, Cortis E, Sartorelli MR, Marcellini M. Juvenile idiopathic arthritis associated with autoimmune hepatitis type 2. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64 (1): 157-8.
13. Omagari K, Matsunaga Y, Yamashita H, Nishiyama H, Hazama H, Oda H, Isomoto H, Mizuta Y, Murase K, Kohno S. Successful treatment with cyclosporin in adult-onset Still disease manifesting as acute hepatitis with marked hyperferritinemia. *Am J Med Sci*. 2003; 326 (3): 148-51.
14. Lahdenne P, Rapola J, Ylijoki H, Haapasaari J. Hepatotoxicity in patients with juvenile idiopathic arthritis receiving longterm methotrexate therapy. *The Journal of Rheumatology*, 2002; 29 (11): 2442-5.
15. Huang JL, Hung IL, Chen LC, Lee WY, Hsueh C, Hsien KH. Successfully treated sulphasalazine-Induced fulminant hepatic failure, Thrombocytopenia and Erythroid Hypoplasia with intravenous immunoglobulin. *Clinical Rheumatology*, 1998; 17 (4): 349-52.
16. Hashkes PJ, Balistreri WF, Bove KE, Ballard ET, Passo MH. The long-term effect of methotrexate therapy on the liver in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1997; 40 (12): 2226-34.
17. Miller MH, Littlejohn GO, Davidson A, Jones B, Topliss DJ. Alterações reativas não específicas. *Br J Rheumatol*. 1987; 26: 17-21.