

## STILOVA BOLEST SA ADULTNIM POČETKOM U INFEKTOLOŠKOJ PRAKSI – PRIKAZ SLUČAJA

Milivoje Đurić<sup>1</sup>, Mirjana Makević Đurić<sup>2</sup>, Mirjana Pavlović<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Opšta bolnica „Laza K. Lazarević“, Šabac

<sup>2</sup>Dom zdravlja „Darinka Lukić“, Koceljeva

### ADULT-ONSET STILL'S DISEASE IN CLINICAL PRACTICE OF INFECTIOUS DISEASES: A CASE REPORT

Milivoje Djuric<sup>1</sup>, Mirjana Makevic Djuric<sup>2</sup>, Mirjana Pavlovic<sup>1</sup>

<sup>1</sup>General Hospital "Laza K. Lazarevic", Sabac, Serbia

<sup>2</sup>Health Center "Darinka Lukic", Koceljeva, Serbia

#### SAŽETAK

Stilova bolest sa adultnim početkom redak je autoimuni poremećaj, koji karakteriše povišena temperatura, artralgijska i ospe. Pored ovih dominantnih simptoma klinička slika je raznolika, sa zahvatanjem više organa i za dijagnozu je potrebno isključiti slična oboljenja i ispuniti dijagnostičke kriterijume. Predstavljamo slučaj dvadesetogodišnje pacijentkinje inicijalno lečene zbog sumnje na alergijsku reakciju na lek, a zatim upućene infektologu zbog nejasnog febrilnog stanja praćenog ospom. Cilj rada bio je da ukaže na diferencijalno dijagnostičke teškoće s kojima se suočavaju kliničari u postavljanju dijagnoze Stilove bolesti.

**Cljučne reči:** Stilova bolest sa adultnim početkom, povišena temperatura, artritis

#### UVOD

Juvenilni reumatoidni artritis sa adultnim početkom (Stilova bolest) redak je autoimuni poremećaj, još uvek nerazjašnjene etiologije. Karakteriše ga trijas povišene temperature, artralgijske (ili artritisa) i ospe (1). S obzirom na veliku podudarnost kliničke slike s juvenilnim reumatoidnim artritisom, smatra se da je Stilova bolest samo varijanta ovog kliničkog entiteta. Iako je adultna forma juvenilnog reumatoidnog artritisa opisana još 1971. godine i dalje ne postoji laboratorijski ni radiološki potvrdni test, već se dijagnostika zasniva na isključivanju drugih oboljenja sa sličnim manifestacijama i ispunjavanju dijagnostičkih kriterijuma (2). Kako su najuočljivije manifestacije bolesti povišena temperatura i ospa obolelima je vrlo često potreban konsultativni pregled infektologa. Terapijske opcije za Stilovu bolest jesu nesteroidni antiinflamatorni lekovi, kortikosteroidi, lekovi koji modifikuju bolest. Kod najtežih formi primenjuju se biološki aktivna sredstva (2).

Kriterijumi za dijagnozu Stilove bolesti po Jamagučiju i saradnicima jesu sledeći: – major kriterijumi: a) temperatura  $\geq 39^{\circ}\text{C}$ , intermitentna,  $\geq 7$  dana, b) artralgijske ili artritis  $\geq 14$  dana, c) karakteristična ospa, d) leukociti  $\geq 10 \times 10^9/\text{L}$ , neutrofilni  $\geq 80\%$ ; – minor kriterijumi: a) faringitis, b) hepato ili/i splenomegalija, c) poremećaj jetrinih enzima, d) negativan RF i ANA; plus isključena

#### ABSTRACT

Adult-onset Still's disease is a rare autoimmune disorder accompanied by a triad of fever, exanthema, and arthralgia. In addition to this dominant presentation, it has a wide spectrum of clinical symptoms, with extensive involvement of multiple organs. Because of this, the diagnosis of adult-onset Still's disease remains one of exclusion and fulfilling sets of diagnostic criteria. We report on the case of a 20-year-old female who was initially treated for a suspected allergic reaction to a drug and then referred to an infectious disease specialist as fever of unknown origin accompanied with rash. This case highlights the challenges that clinicians face in differential diagnostic of Still's disease.

**Key words:** Still's disease, adult-onset; fever; arthritis

infekcija, maligna bolest, inflamatorna bolest. Za dijagnozu je potrebno  $\geq 5$  kriterijuma (obavezno dva major). Kriterijumi za dijagnozu Stilove bolesti po Faurtelu i saradnicima jesu sledeći: – major kriterijumi: a) temperatura  $\geq 39^{\circ}\text{C}$ , b) artralgijske, c) tranzitorni eritem; d) faringitis, e) neutrofilni  $\geq 80\%$ , f) glikozilirani feritin  $< 20\%$ ; – minor kriterijumi: a) karakteristična ospa, b) leukociti  $\geq 10 \times 10^9/\text{L}$ . Za dijagnozu je potrebno četiri major ili tri major i dva minor kriterijuma.

Cilj rada bio je da ukaže na diferencijalno dijagnostičke teškoće s kojima se suočavaju kliničari u postavljanju dijagnoze Stilove bolesti.

#### PRIKAZ SLUČAJA

Dvadesetogodišnja pacijentkinja je hospitalizovana na Infektivnom odeljenju Opšte bolnice u Šapcu zbog povišene temperature i ospe. Tokom jedanaestodnevne hospitalizacije postavljena je dijagnoza Stilove bolesti sa adultnim početkom. Razbolela se 12 dana pre prijema s bolovima u lumbosakralnom predelu. Samoinicijativno je koristila naproksen i tolperison od trećeg dana bolesti i posle treće doze tolperisona pojavila se makulopapulozna ospa u predelu struka i butina. Kožne promene shvaćene su kao urtikarija u nadležnom domu zdravlja i ordinirani su metilprednololon (40 mg) i hlorpiramin (20 mg) intramuskularno, a zatim je *per os* nastavljen bilastin 2 x

20 mg. Inicijalno se osip povukao, ali se narednih dana proširio na ruke i dlanove, lice i javili su se bolovi u ždrelo. Ponovo se obratila lekaru i jednokratno su dati metilprednizolon i hlorpiramin intramuskularno i tražene su proširene laboratorijske analize. U isto vreme, četvrtog dana bolesti, počinju bolovi u kolenima, laktovima i člancima, ali bez prisutnog otoka i crvenila, a zatim i povišena temperatura praćena jezom i drhtavicom (najviša izmerena vrednost 38,3°C). Osip se pojavljivao u naletima, menjao mesto i veličinu eritematoznih plakova. Bolesnica je ambulantno upućena internisti. U laboratorijskim analizama prisutna je neutrofilija (84%) uz uredan broj leukocita, CRP 118 mg/L, feritin 7848 µg/L, D-dimer 7,23 mg/L. Ospa je ponovo tretirana kao reakcija na lek, dobila je 60 mg metilprednizolona i 40 mg pantoprazola intravenski i započeta je terapija koamoksiklavom. Naredna 24 časa bila je afebrilna, a zatim febrilna do 38,4°C, uz pojačanje bolova u zglobovima i pojavu otoka interfalangealnih zglobova prstiju i kolena. Prilikom kontrolnog pregleda kod nadležnog lekara upućena je infektologu koji je indikovao hospitalizaciju radi dalje dijagnostike. Pre prijema na Infektivno odeljenje zbog povišenog D-dimera konsultovan je kardiolog i urađena je kompjuterizovana tomografija toraksa, abdomena i male karlice sa kontrastom da bi se, između ostalog, isključila i embolija plućne arterije. Pre aplikovanja kontrasta po nalogu alergologa dobila je metilprednizolon (40 mg) intravenski i hlorpiramin (20 mg) intramuskularno. U porodičnoj anamnezi je dobijen podatak o reaktivnom artritisu kod majke (u dobi od 23 godine) dok je lična i socioepidemiološka anamneza neupadljiva.

Prilikom prijema bolesnica je bila febrilna 38,2°C, s blede eritematoznom makuloznom ospom prisutnom po trupu i ekstremitetima, mestimično slivenom, lividnom oko skočnog zgloba i dorzuma stopala. Na zadnjim stranama butina bile su prisutne pojedinačne papule kao i oko desnog lakta. Palpirali su se cervikalni limfni nodusi, submandibularno do 15 mm i sitni nodusi u desnoj pazušnoj jami. Ždrelo je bilo sa znacima faringitisa bez supuracije. Auskultatorni nalaz nad plućima i srcem opisan je kao uredan. Trbuh je bio mek, bolno neosetljiv, s jetrom i slezinom koje su se palpale do 1 cm ispod odgovarajućeg rebarnog luka. Na ekstremitetima su bili prisutni otoci proksimalnih interfalangealnih zglobova šaka.

U laboratorijskim analizama detektovani su povišeni biomarkeri zapaljenja CRP 180,3 mg/l; SE 60 mm/h; leukociti  $11,3 \times 10^9/L$  s dominacijom neutrofila (86,9%) uz anemiju (Hb 99 g/l). Ostale biohemijske analize su u granicama referentnih vrednosti (ALT 32 U/l; AST 42 U/l, urea 4,1 mmol/l; kreatinin 46,2 µmol/l; ukupni bilirubin 4,5 µmol/l; K 4,1 mmol/l; Na 137 mmol/l; bikarbonati 23 mmol/l; albumini 34 g/l, ukupni proteini 56 g/l).

Od imunoloških analiza negativni su ACE, ANA, cANCA, pANCA, reumatski faktor je negativan, Waaler–Rose pozitivan. U mikrobiološkim analizama u anaerobnoj hemokulturi iz jednog seta izolovan je koagulaza negativan stafilokok, ostale iz ukupno tri seta su sterilne. Urinokultura je sterilna, a u brisu nosa i ždrela izolovana je fiziološka flora. Serološki testovi na HIV, Morbile (IgM), HBs antigen, HCV, EBV (IgM), ParvoB19 (IgM), Rubelu (IgM), CMV (IgM), TPHA bili su negativni. Coxackie IgM i IgG, CMV IgG bili su pozitivni, a VDRL i BAB test negativni.

Radiografskim pregledom pluća nisu videne patološke promene, u kompjuterizovanoj tomografiji toraksa, abdomena i male karlice detektovan je *pseudolobus v. azygos* kao varijetet, nije bilo znakova tromboembolije u plućnoj cirkulaciji, niti perikardnih i pleuralnih izliva.

Ehokardiografski pregled je pokazao sitnozrnastu strukturu zidova leve komore, perikard pojačanog eha iza zadnjeg zida uz sistolno raslojavanje zidova perikarda. Nije bilo znakova endokarditisa.

Pacijentkinji je ordinirana empirijska antibiotska terapija do pristizanja negativnih mikrobioloških analiza. Konsultovani su pneumoftizilog, kardiolog, dermatovenerolog i imunolog. Tokom hospitalizacije s porastom telesne temperature dolazi do pojave ospe koja je prisutna po licu, trupu i ekstremitetima, ali je najintenzivnija na prednjim stranama podlaktica (slika 1) Ospa se povlači kada padne temperatura i tada zaostaje eritem oko lateralnih strana tabana (slika 2).

Na osnovu kliničke slike, laboratorijskih nalaza, negativnih mikrobioloških, seroloških i imunoloških analiza, odsustva fokalnih i drugih promena tokom radioloških procedura, ispunjenih dijagnostičkih kriterijuma po Jamagučiju, zaključeno je da je reč o Stilovoj bolesti. Započeta je terapija nesteroidnim antiinflamatornim lekovima, a zatim i pronizonom. Postignuta je regresija artritisa, ali je pacijentkinja i dalje bila subfebrilna uz održavanje povišenih zapaljenskih parametara. Zbog neadekvatnog terapijskog odgovora na kortikosteroide upućena je u tercijarnu zdravstvenu ustanovu. Dalje kontrole i lečenje bili su u nadležnosti reumatologa. Kontrola bolesti u daljem toku postignuta je pulsni dozama metilprednizolona, a zatim je terapija nastavljena pronizonom i metotreksatom.

## DISKUSIJA

Stilova bolest sa adultnim početkom opisana je kao poseban entitet 1971. godine. Karakterišu je povišena temperatura, artritis i blede eritematozne ospe (*salmon colored skin rash* kod anglosaksonskih autora). Iako kompletna patogeneza bolesti nije razjašnjena, smatra se da su juvenilni reumatoidni artritis i adultni oblik Stilove bolesti delovi spektra istog oboljenja, koje razlikuje uzrast

Slika 1. Ospa na prednjim stranama podlaktica.



Slika 2. Eritem oko lateralnih strana tabana.



u kojem se javljaju prve manifestacije bolesti (1). Učestalost bolesti je niska, između 1,6 i četiri obolela na milion stanovnika, češća je kod žena. Javlja se posle 16 godine i retka je u starijem životnom dobu (2, 4). Pojava bolesti ne dovodi se u vezu sa etničkom pripadnošću (1).

Kao faktori rizika navode se genetski (HLA DRB1\*1201 i 1501, B35, DR2 i DR5), bakterijske i virusne infekcije (3), poremećaji imunološkog sistema, stres (1, 5). Smatra se da je reč o autoimunom oboljenju u kojem neidentifikovani okidač pokreće imunološku kaskadu sa oslobađanjem proinflamatornih citokina, koji prouzrokuju sistemski zapaljenski odgovor (1, 6). Laboratorijski testovi indikativni za dijagnozu jesu anemija, leukocitoza, LDH, sedimentacija eritrocita, CRP. Hiperferitinemija je često prisutna u ovom oboljenju pa se čak i predlaže praćenje nivoa feritina kao markera terapijskog odgovora (3, 4, 6).

Bolest se javlja u dva osnovna oblika: artikularnom, u kojem dominiraju simptomi artritisa ili sistemskom, gde su dominantnije izražena povišena temperatura i ospa. Dalje evolucija može biti u vidu monociklične, policiklične i hronične forme u zavisnosti od toga da li je reč o jednoj epizodi, ponavljanim šubovima s remisijama ili hroničnom artritisu (1–3). Učestalost svake od formi približno je jednaka (3).

Prvi simptomi bolesti kod pacijentkinje bili su u vidu lumbosijalgije, a zatim i ospe, koja je dovedena u vezu s primenom tolperisona. Nadležni lekar je egzantem, kao alergijsku reakciju na lek, tretirao kortikosteroidima i antihistaminicima, koji su više puta dati do prijema na Infektivno odeljenje Opšte bolnice u Šapcu. Ospa Stilove bolesti se opisuje kao prolazna, makulopapulozna, ružičasta (*salmon-colored*), nije praćena svrabom, izbija s pojavom povišene temperature, a nekada postoji i Kebnerov fenomen. Može biti i atipična, slična urtikariji uz prisustvo svraba (2, 7). Nesupurativni faringitis je jedan od najranijih simptoma i brzo prolazi (2, 5). Povišena

temperatura u Stilovoj bolesti češća je u popodnevним časovima i može biti i do 41°C, svakodnevna je, praćena jezumom, drhtavicom i prolazi spontano bez antipiretika. Najčešće se javlja kao dve epizode febrilnosti dnevno, a moguće je i da između porasta telesne temperature perzistira subfebrilnost nižeg stepena (2). U daljem toku bolesti pacijentkinja je dala podatak o naletima ospe u febrilnosti. Poliartralgija i artritis zahvataju uglavnom veće zglobove (kuk, članci, ramena, zglob ručja), ali mogu biti zahvaćeni i sitni zglobovi ruku i nogu, kao u ovom slučaju. Artritis može zaostati i posle prestanka febrilnosti, a kod 20% bolesnika on je hroničan i destruktivan (2, 7). Cervikalna limfadenopatija i splenomegalija često su (50%) prisutne i patohistološki je reč o reaktivnoj hiperplaziji (2, 7). Od ostalih simptoma i znakova bolesti u literaturi se opisuju mijagije, naročito u epizodama povišene temperature, obično bez elevacije kreatin kinaze. Mogu biti prisutni i perikardni i pleuralni izlivi kao simptomi serozitisa, a oko 60% bolesnika ima povišene transaminaze, 11–30% i hepatomegaliju (2, 8). Kako je prilikom prijema na Infektivno odeljenje urađen CT toraksa, abdomena i male karlice, tokom hospitalizacije nije rađena ehosonografija abdomena, a prilikom prijema nisu registrovani ni hepatosplenomegalija ni pleuralni izlivi. Ehokardiografski pregled nije pokazao znake perikardnog izliva. Serozitis mogu biti prisutni i opisani su slučajevi sa masivnim pleuralnim izlivom (7, 9).

Većina bolesnika ima leukocitozu sa neutrofilijom, povišen CRP, ubranu sedimentaciju i visoke vrednosti feritina (1, 3, 5), što se pokazalo i kod naše pacijentkinje. Čest nalaz je i povišena aktivnost serumskih transaminaza, koje su kod bolesnice tokom hospitalizacije bile u fiziološkim granicama (8). Povišen feritin je nespecifičan ali čest nalaz, i još se ne zna da li on ima ulogu u patogenezi bolesti ili je samo reč o reaktantu akutne faze (1). Glikozilirani feritin je frakcija feritina koja je uglavnom niska kod pacijenata sa Stilovom bolešću sa adultnim početkom (4, 5, 7).



Imajući u vidu polisimptomatsku prirodu bolesti, postavljanje dijagnoze je teško u ranom stadijumu. Prisustvo povišene temperature, gubitka telesne mase, opšte slabosti, faringitisa, ospe, splenomegalije, povišenih transaminaza zahtevaju isključivanje infekcija kao uzroka oboljenja, što je učinjeno standardnim mikrobiološkim analizama i serološkim testovima (manje od 50% hemokultura bilo je pozitivno na koagulaza negativan stafilokok). Lokalizovana limfadenopatija diferencijalno dijagnostički može odgovarati prvenstveno limfomu, ali i biti u sklopu drugih malignih procesa. CT nalazom u ovom slučaju nije registrovana značajna limfadenopatija. Zbog artritisa i visokih biomarkera zapaljenja urađene su i osnovne imunološke analize, koje su bile negativne. Isključivanjem infektivnih bolesti i infekcija, malignih bolesti i drugih inflamatornih bolesti i ispunjavanjem dijagnostičkih kriterijuma postavljena je dijagnoza Stilove bolesti (2).

Terapijske opcije za Stilovu bolest su raznolike, kao prva linija u zavisnosti od autora navode se nesteroidni antiinflamatorni lekovi ili kortikosteroidi (2, 3). Kod naše bolesnice inicijalna terapija sa NSAIL nije bila uspešna, a delimična kontrola ali ne i potpuno povlačenje simptoma postignuto je kortikoisteroidima. U slučajevima refraktornim na kortikosteroide daju se lekovi koji modifikuju tok bolesti (metotreksat, sulfasalazin) koji su i primenjeni, uz pulsne doze metilprednizolona u tercijarnoj zdravstvenoj ustanovi. Najteži oblici bolesti zahtevaju biološke agense (inhibitori interleukina 1 i 6) i najbolji rezultati se postižu njihovom ranom primenom (2, 3, 10). Iskustva iz studija govore da kontrolu bolesti samo sa NSAL postiže manje od 20% bolesnika, dok su kortikosteroidi efikasni u do 65% slučajeva (5, 7).

Prognoza Stilove bolesti uglavnom je dobra, ali su opisane i životno ugrožavajuće forme, koje su najverovatnije posredovane sindromom aktivacije makrofaga (3, 7, 8) koji po nekim istraživanjima čest – do 23% (1). Ishod je bolji kod bolesnika sa lokalizovanom formom (7). Potreba za terapijom održavanja zavisi od evolucije bolesti i terapijskog odgovora (3, 10).

## SKRAĆENICE

CT – kompjuterizovana tomografija  
NSAIL – nesteroidni antiinflamatorni lekovi

## LITERATURA

1. Efthimiou P, Kontzias A, Hur P, Rodha K, Ramakrishna GS, Nakasato P. Adult-onset Still's disease in focus: Clinical manifestations, diagnosis, treatment, and unmet needs in the era of targeted therapies. *Semin Arthritis Rheum* 2021; 51: 858–74.
2. Imboden JB, Hellmann DB, Stone JA. *Current diagnosis and treatment in rheumatology*. 4th ed. New York: McGraw-Hill Companies, 2020; 166–9.
3. Ma Y, Meng J, Jia J, et al. Current and emerging biological therapy in adult-onset Still's disease. *Rheumatology (Oxford)* 2021; 60: 3986.
4. Mehta B, Efthimiou P. Ferritin in adult-onset Still's disease: just a useful innocent bystander? *Int J Inflamm* 2012; 2012: 298405.
5. Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Sève P. Adult-onset Still's disease. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 708–22.
6. Kim BJ, Kim SY, Kim GM. Adult onset Still's disease: a case report. *Korean J Dermatol* 2009; 47: 1203–5.
7. Agha-Abbaslou M, Bensaci AM, Dike O, Poznansky MC, Hyat A. Adult-onset still's disease: Still a serious health problem (a case report and literature review). *Am J Case Rep* 2017; 18: 119–24.
8. Zhu G, Liu G, Liu Y, Xie Q, Shi G. Liver abnormalities in adult onset still's disease: a retrospective study of 77 Chinese patients. *J Clin Rheumatol* 2009; 15: 284–8.
9. Antoniou KM, Margaritopoulos GA, Giannarakis I, et al. Adult onset still's disease: a case report with a rare clinical manifestation and pathophysiological correlations. *Case Rep Med* 2013; 2013: 981232.
10. Giampietro C, Ridene M, Lequerre T et al. Anakinra in adult-onset still's disease: long-term treatment in patients resistant to conventional therapy. *Arthritis Care Res* 2013; 65: 822–6.