

24letý muž s horečkami, multiorgánovou dysfunkcí a rychle progredujícím ARDS

J. Chvojka, A. Kroužek, J. Raděj, R. Sýkora, T. Karvunidis, I. Novák, M. Matějovič

I. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Plzeň, přednosta doc. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Souhrn: 24letý muž byl přijat s anamnézou kašle, bolestí v krku, s horečkou, makulopapulózním exantémem, perikardiálním a pleurálním výpotkem. I přes extenzivní vyšetřovací proces nebyla prokázána infekční, autoimunitní, hematologická či onkologická etiologie jeho potíží. Širokospektrá antibiotická terapie a následně empiricky podávaný kortikoid nezvrátily nepříznivý průběh onemocnění s rozvojem multiorgánového selhání a rychle progredujícím ARDS. Stillova choroba dospělých je pravděpodobným vysvětlením těchto symptomů. Jedná se o vzácné onemocnění neznámé prevalence, patogenese a etiologie. Klinicky je typicky charakterizována vysokými horečkami, artritidou, exantémem a možným postižením dalších orgánů. Diagnóza je založena na naplnění klinických kritérií a je zapotřebí vyloučit infekci, neoplazie, autoimunitní onemocnění. Vzácně může toto onemocnění probíhat fatálně. V terapii se využívá nesteroidních antirevmatik v kombinaci s kortikoidy, při závažném orgánovém postižení se nadějnými jeví preparáty biologické léčby (anti-TNF- α , anti-IL-1), rituximab nebo intravenózní imunoglobuliny.

Klíčová slova: horečka – exantém – multiorgánová dysfunkce – ferritin – Stillova choroba dospělých

24-year old male with febricity, multi-organ dysfunction and fast progressing ARDS

Summary: A 24-year-old man presented with cough, sore throat, fever, maculopapulous exanthema, pericardial and pleural effusion. Despite extensive evaluation neither infectious, autoimmune, hematological nor oncological disorders were revealed. Broad spectrum antibiotic and subsequently corticosteroid treatment failed to resolve the symptoms. Multiorgan failure with rapid progress of acute respiratory distress syndrome and circulatory failure developed and patient died. Adult onset Still's disease (AOSD), a diagnosis considered in this patient, is a rare disease with unknown prevalence, pathogenesis and etiology. Clinically it is characterized by spiking fever, arthritis, rash, and impairment of multiple organs. There is no single diagnostic test for AOSD. Rather, the diagnosis is based on the clinical criteria and requires the exclusion of infectious, neoplastic, and other autoimmune diseases. Rarely the course of the disease can be rapidly progressive to death. Treatment includes the use of non-steroid antirheumatic drugs and corticosteroids. Limited data suggest that biological agents (e. g. anti-TNF- α , anti-IL-1), rituximab or intravenous immunoglobulins might be promising for the treatment of severe cases.

Key words: fever – exanthema – multiorgan dysfunction – ferritin – adult onset Still's disease

Kazuistika

24letý, dosud zdravý muž, pracující v domově důchodců jako ošetřovatel, navštívil svého praktického lékaře s anamnézou bolestí v krku, suchého kašle a náhle vzniklých febrilií přes 39 °C. Ambulantní antibiotická léčba (fenoxymetylpenicilin a doxycyklin) byla bez efektu a pacient byl přijat na interní oddělení oblastní nemocnice. Při příjmu trvaly febrilie, bolesti v krku, byla přítomna krční lymfadenopatie. Laboratorně dominovala leukocytóza ($19 \times 10^9/l$), CRP 464 mg/l, vysoká sedimentace (85 mm/h) a elevace transamináz. RTG snímek plic a USG břicha byly bez patologického nálezu. Po odběru mikrobiologického materiálu byla vyměněna dosavadní antibiotika za intravenózní amoxicilin/klavu-

lanát a gentamicin. Současně se objevil makulopapulózní exantém, který kožní lékař vyhodnotil jako toxoalergický při užívání antibiotik. Transtorakální a jícnové echokardiografické vyšetření, CT hrudníku a břicha prokázaly perikardiální a pohrudniční výpotek, zmnožené uzliny v axilách a mediastinu a hepatosplenomegalii. Nebyla objevena malignita či ložisko možné infekce. Veškerá mikrobiologická vyšetření byla negativní. Virologický screening včetně panelu myokarditid byl negativní. Negativní výsledky imunologického vyšetření, antinukleární protilátky (ANA), protilátky proti extrahovatelným nukleárním antigenům (ENA), protilátky proti dvouvláknové DNA (anti-dsDNA), protilátky proti cytoplazmě neutrofilů ANCA, anti-

fosfolipidové protilátky APA, protilátky proti bazální membráně glomerulů (anti-GBM), revmatoidní faktor (RF), C3 složka komplementu, nepodporovaly diagnózu autoimunitního onemocnění.

Pro trvající febrilní špičky byla empiricky změněna antibiotika na ciprofloxacin a clarithromycin, negativní sérologická vyšetření však nesevěčila pro atypickou infekci, např. mykoplasmovou či chlamydiovou. Při bronchoalveolární laváži byly kultivačně zachyceny hemofily a *Candida crusei*. Negativní byl sérologický průkaz Legionelly či mykobakterií. Punkce pohrudničního výpotku prokázala mírně hemoragický výpotek charakteru exsudátu, cytologicky s mezoteliemi a četnějšími segmenty, kultivačně negativní. Objevila se krus-

tózní rinitida s drobnou epistaxí, biopsie neprokázala granulomatózní proces. Celkový klinický stav se po dobu hospitalizace nelepšil, navíc se rozvinulo akutní poškození ledvin (kreatinin 233 $\mu\text{mol/l}$, urea 15,2 mmol/l), močový sediment nevylučoval uroinfekt, kultivace však byly negativní. Nefrolog zvažoval možnost tubulointericiální nefritidy po amoxicilinu/klavulanátu či rychle progredující glomerulonefritidy a doporučil překlad na I. interní kliniku FN Plzeň.

Zamýšlená biopsie ledvin na standardním nefrologickém oddělení se neuskutečnila pro alteraci celkového stavu s progresí dušnosti se spastickým poslechovým nálezem, febriliemi, leukocytózou s posunem doleva ($18 \times 10^9/\text{l}$, 10% tyčů), trvající elevaci dusíkatých katabolitů a jaterních dysfunkcí (urea 11,7 mmol/l, kreatinin 217 $\mu\text{mol/l}$, AST 22,27 $\mu\text{kat/l}$, ALT 8,96 $\mu\text{kat/l}$), známkami hemolýzy (Hb 100 ... 86 g/l, haptoglobin 0,02 g/l, laktátdehydrogenáza 13,18 $\mu\text{kat/l}$, bez průkazu schistocytů, přímý i nepřímý Coombsův test negativní), CRP 235 mg/l, prokalcitonin 1,8 $\mu\text{g/l}$, hladina ferritinu nad 2 000 $\mu\text{g/l}$. Klinický obraz imponoval jako těžká sepsa a pacient byl přijat na jednotku intenzivní péče I. interní kliniky. Nadále bylo pátráno především po infekční příčině obtíží, veškeré kontrolní zobrazovací metody (včetně leukocytárního PET-scanu), kultivační a virologické vyšetření (včetně zoonóz, HIV, hepatitid, HSV, CMV, EBV, antigenu *Aspergila*) a rovněž opakované imunologické vyšetření či trepanobiopsie kostní dřeně byly negativní. Empiricky byla změněna antibiotika na meropenem, teicoplanin, fluconazol a zároveň byl k léčbě přidán kortikoid (methylprednisolon v dávce 40 mg/den rozdělen do dvou dávek). Klinicky došlo ke zlepšení pacientova stavu, s regresí dušnosti, exantému, poklesem teplot, laboratorně klesalo lytický CRP, upravovala se renální i jaterní dysfunkce. Toto zlepšení bylo připisováno zejména efektu antibiotické terapie. Pacient byl po pěti dnech hospitalizace na JIP ve zlepšeném

stavu přeložen na standardní oddělení, ale po dvou dnech pobytu (bez pokračování v kortikoidní léčbě) se znovu objevily horečky, rozvíjel se exantém a dušnost, laboratorně došlo k prudkému nárůstu CRP (45 ... 258 mg/l) a AST (12,98 $\mu\text{kat/l}$). V diferenciálně diagnostických úvahách bylo uvažováno o možnosti Stillovy choroby dospělých, a proto byl k terapii navrácen methylprednisolon v dávce 1 mg/kg. Přesto se po dvou dnech přechodného zlepšení vyvinula hypotenze a progredující dušnost, teploty přesahovaly 40 °C a progredoval nový výsev makulopapulózního exantému. V laboratoři perzistovala renální i jaterní dysfunkce (AST 8,34 $\mu\text{kat/l}$, ALT 8,58 $\mu\text{kat/l}$, kreatinin 231 $\mu\text{mol/l}$, urea 15,4 mmol/l), rozvinula se koagulopatie s prodloužením INR (1,7). Nemocný byl přijat na JIP, byla zahájena neinvazivní ventilace a katecholaminová podpora, ATB změněna na trimetoprim/sulfamethoxazol, imipenem, teicoplanin, flukonazol, kortikoid byl nadále ponechán. Prostý RTG snímek plic ukazoval bilaterální plicní infiltráty. Rychle se rozvíjelo plicní postižení s horšící se výměnou plynů a nutností invazivní plicní ventilace. I přes trvající terapii kortikoidem v dávce 1 mg/kg byla navíc podána pulzní dávka methylprednisolonu (750 mg i.v.). Stav se však nadále komplikoval rozvojem hypodynamického šoku, echokardiografické vyšetření prokázalo dramaticky sníženou funkci levé komory srdeční s globální hypokinézou (EF LKS 15%, troponin I negativní). V terminální fázi dominovala masivní exsudace do plicních alveolů s nemožností zajistit adekvátní výměnu plynů, kardiopulmonální resuscitace pro asystolii byla neúspěšná a pacient zemřel. Provedená klinická pitva a příslušné histopatologické zhodnocení, včetně histologického vyšetření mizních uzlin, nebyly stran diagnostiky základní choroby přínosné.

Diskuze

Stillova choroba je pojmenována po Georgi Stillovi, který v roce 1897 ve své

monografii *On a form of chronic joint disease in children* popsal příznaky a symptomy nové nozologické jednotky, později označené jako systémová juvenilní revmatoidní artritida. V roce 1971 popsal Eric Bywaters skupinu 14 dospělých pacientů, kteří nesplňovali kritéria pro klasickou revmatoidní artritidu, ale spíše připomínali svými příznaky dětskou juvenilní revmatoidní artritidu. Tuto chorobu označil jako adult onset Still's disease (AOSD) – Stillova choroba dospělých [1].

Jedná se o vzácnou chorobu, jejíž incidence a prevalence není dobře známa. Data z francouzské retrospektivní epidemiologické studie odhadují incidenci AOSD na 0,16/100 000 obyvatel, s 2 věkovými vrcholy výskytu s maximem mezi 15 a 25 lety a 36 a 46 lety, s rovnoměrným zastoupením mužů a žen [2]. V japonské studii bylo 67% pacientů starších 35 let a většinou byly postiženy ženy [3]. Nemoc se však může objevit v kterémkoli věku včetně pacientů nad 70 let [4,5].

Etiologie nemoci je neznámá. Byla obviněna zejména celá řada infekčních agens, která by mohla být spouštěcím mechanismem na geneticky predisponovaném pozadí. Z virových infekcí jsou podezřívány viry zarděnek, spalniček, echovirus 7, virus Epstein-Barrové, parvovirus B19, virus chřipky A, virus hepatitidy B a C, cytomegalovirus a další, z mikrobiální např. *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* či *Yersinia enterocolica* [6,7]. Některé práce poukazují na genetickou vazbu na HLA antigeny – HLA B17, B18, B35 [8], jiné však tuto hypotézu nepotvrdily [9].

V patogenezi onemocnění by se mohla uplatňovat porucha produkce cytokinů s nadprodukcí interleukinu 2, tumor nekrotizujícího faktoru a interferonu γ s následnou aktivací makrofágů, NK buněk s aktivací buňkami zprostředkované imunitní odpovědi. Přesný význam těchto pozorování ale není zdaleka objasněn [6].

Vzhledem k tomu, že neexistuje příznak či nález, který by byl patognomickým pro AOSD, je možno tuto dia-

gnózu stanovit pouze per exclusionem. Typickým klinickým příznakem je obvykle každodenní horečka přesahující často 39 °C s vrcholem v pozdním odpolední či večer a trvající obvykle méně než 4 hod [10]. Současně s horečkou dochází často k výsevu makulopapulózního, narůžovělého exantému (charakteristicky popisován barvy lososa), který postihuje zejména trup a horní končetiny, zatímco obličej a dolní končetiny jsou postiženy vzácně. Exantém může mírně svědit a díky svému vzhledu může být mylně označen za projev polékového toxoalergického exantému. Dalším častým příznakem AOSD jsou artralgie a artritidy postihující nejčastěji kolena, zápěstí, kotníky, lokty, proximální interfalangeální klouby a ramena. Bolesti mohou být zpočátku pouze mírné a přechodné, postupně však může dojít k progresi do destruktivní chronické formy [11]. Kromě kloubů si mohou pacienti stěžovat i na bolesti svalů. Myalgie se typicky zhoršují při horečce. V práci byl až u 69 % pacientů s AOSD nalezen bolest v krku způsobených nehnisavou faryngitidou [12]. U 50–75 % pacientů se objevuje hepatomegalie s elevací jaterních testů. Zcela vzácně může dojít k akutnímu zánětu jater s následným selháním [13]. Povšechná lymfadenopatie se splenomegalií je méně častá a při současných teplotách a leukocytóze může být zaměněna za lymfom. U 30–40 % pacientů dochází k poškození srdce se vznikem perikarditidy a také plic s pleurálním výpotkem, někdy současně s přechodným snížením transparence na RTG plic s prchavými infiltráty [14,15]. Subjektivně pacienti pociťují kašel, lehkou dušnost a/nebo pleurální bolest. Může dojít k progresi do intersticiálního poškození a jsou popsány případy se vznikem ARDS s následným fatálním koncem [16,17]. Mezi méně časté příznaky patří hematologické abnormality jako pancytopenie, mikroangiopatická hemolytická anémie či disseminovaná intravaskulární koagulace [18,19].

Stejně jako klinické, tak i laboratorní nálezy mohou být velmi rozmanité a žádný není pro AOSD specifický. Prakticky u všech pacientů se nalézá v krevním obraze leukocytóza nad $15 \times 10^9/l$ s převahou granulocytů a nezralých forem, normochromní normocytární anémie a reaktivní trombocytóza, současně s elevací reaktantů akutní fáze zánětu a zvýšenou sedimentací [14]. Zajímavým nálezem, pozorovaným až u 70 % pacientů s AOSD, je zvýšená hladina ferritinu, zejména jeho glykosylované formy [15]. Elevace může dosahovat až pětinasobku normy (norma 20–400 $\mu g/l$), ale byly popsány i extrémní hodnoty přes 250 000 $\mu g/l$ [20]. Hladina ferritinu navíc koreluje s aktivitou choroby a společně s remisí onemocnění dochází k poklesu [21–23]. Sérové hladiny ferritinu nad 3 000 $\mu g/l$ u symptomatických pacientů v nepřítomnosti virového či bakteriálního infektu by měly vést k podezření na AOSD [24]. Projevem jaterní dysfunkce je elevace sérových aminotransferáz, laktátdehydrogenázy, bilirubinu či alkalické fosfatázy. Rutinní imunologická vyšetření včetně průkazu negativy revmatoidního faktoru (RF) a antinukleárních protilátek (ANA) jsou nezbytná ke stanovení diagnózy AOSD. Význam vyšetření zvýšených hladin některých cytokinů je ve stadiu výzkumu. Radiografické nálezy v akutní fázi nejsou příliš přínosné, a jsou-li abnormální, zahrnují kloubní výpotky či mírnou periartikulární demineralizaci. Později se může objevit zúžení interkarpálních a karpometakarpálních kloubních štěrbin s následnou ankylozou [14].

Onemocnění patří mezi tzv. self-limited choroby a může probíhat v několika formách. Klinicky se rozlišuje forma monocyklická, kdy je přítomna pouze jedna ataka. Dále forma poly-cyklická, kdy dochází k opakovaným relapsům a následně forma chronická, probíhající dlouhodobě, která může vést k závažné imobilitě díky kloubní destrukci, a je-li ponechána nemoc bez léčby, k sekundární amyloidóze. Přes-

Tab. 1. Diagnostická kritéria AOSD.

Velká kritéria

- horečka 39 °C a více, trvající týden a více
- typický exantém objevující se obvykle při horečce
- leukocytóza $10 \times 10^9/l$ s více než 80 % granulocytů
- bolesti kloubů trvající 2 týdny a více

Malá kritéria

- bolesti v krku
- lymfadenopatie a/nebo splenomegalie
- jaterní dysfunkce
- negativní RF a ANA

Vyřazovací kritéria

- infekce
- malignita (zvláště maligní lymfom)
- jiné autoimunitní onemocnění

tože život ohrožující komplikace jsou vzácné, mohou se vyskytnout a skončit fatálně.

Jak patrně, klinický obraz AOSD může být velmi rozmanitý a diferenciální diagnostika velmi široká, zahrnující zejména sepsi na podkladě bakteriálního zánětu, virové záněty, hematologické i nehematologické malignity, vaskulitidy a jiná revmatologická onemocnění.

Byla proto vytvořena skupina diagnostických kritérií zahrnující čtyři velká, čtyři malá a tři vyřazovací kritéria. Pro diagnózu AOSD je zapotřebí, aby pacient splňoval pět kritérií, z nichž alespoň dvě musí být velká a nesmí být přítomno žádné z kritérií vyřazovacích (tab. 1).

Terapie AOSD je svízelná a měla by být založena na jednotlivých orgánových postiženích a tíži onemocnění. V léčbě se uplatňují léky ze skupiny nesteroidních antiflogistik (NSAIDS), glukokortikoidů a imunitu modulujících látek. NSAIDS bývají terapií první volby vedoucí hlavně k zlepšení muskuloskeletálních symptomů a ke snížení febrilií [14]. Vzhledem k tomu, že pouze menšina pacientů adekvátně reaguje na terapii NSAIDS, jsou kombinovány s glukokortikoidy, zejména

u pacientů s vysokými febriliemi, postižením vnitřních orgánů a vážným kloubním postižením. Obvyklá dávka prednisonu se pohybuje od 0,5 do 1 mg/kg váhy, v případě život ohrožujících komplikací (srdeční tamponády, DIC) lze použít pulzního podání methylprednisolonu. Z dalších látek používaných u AOSD lze zmínit intravenózní imunoglobuliny (IVIg) a v poslední době i biologické preparáty, jako jsou anti-TNF látky či antagonisté IL-1 receptoru. Existující data stran jejich využití se však zatím neopírají o velké randomizované studie.

Pacient z výše uvedené kazuistiky splňoval 10 z 11 kritérií pro AOSD, jediným chybějícím příznakem byly kloubní obtíže. Navíc hladina ferritinu byla 2 000 µg/l. I přes terapii kortikoidy došlo k prudké alteraci celkového stavu s ARDS a oběhovému selháním, které se nepodařilo zvrátit, a nemoc skončila úmrtím. V terminální fázi jsme zvažovali jako „rescue“ postup plazmaferézu, vzhledem k prudké progresi stavu však nebyla realizovatelná.

Závěr

Závěrem lze shrnout, že AOSD by měla být zavzata do širší diferenciatně diagnostické rozvahy u stavů systémové inflamace připomínajících sepsi [25], ale nereagující na příslušnou léčbu či při atypickém průběhu. K diagnóze je zapotřebí splnění uvedených kritérií. Terapie onemocnění je založena na NSAID a kortikoidech. Při těžkém průběhu je na místě zvážit biologickou léčbu. Na diagnózu AOSD je zapotřebí pomýšlet co nejdříve, protože včasná léčba může zabránit rozvoji fatálně probíhajících komplikací.

Literatura

1. Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 1971; 30: 121–133.
2. Magadur-Joly G, Billaud E, Barrier JH et al. Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 587–590.
3. Wakai K, Ohta A, Tamakoshi A et al. Estimated prevalence and incidence of adult Still's disease: findings by a nationwide epidemiological survey in Japan. *J Epidemiol* 1997; 7: 221–225.
4. Uson J, Peña JM, del Arco A et al. Still's disease in a 72-year-old man. *J Rheumatol* 1993; 20: 1608–1609.
5. Steffe LA, Cooke CL. Still's disease in a 70 year-old woman. *JAMA* 1983; 249: 2062–2063.
6. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 564–572.
7. Colebunders R, Stevens WJ, Vanagt E et al. Adult Still's disease caused by Yersinia enterocolitica infection. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1880–1882.
8. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F et al. Adult onset Still's disease: manifestations, disease course and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70: 118–136.
9. Sampalis JS, Medsger TA Jr, Fries JF et al. Risk factors for adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 1996; 23: 2049–2054.
10. Calabro JJ, Marchesano JM. Fever associated with juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1967; 276: 11–18.
11. Elkon KB, Hughes GR, Bywaters EG et al. Adult onset Still's disease. Twenty-year follow-up and further studies of patients with active disease. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 647–654.
12. Nguyen KH, Weisman MH. Severe sore throat as a presenting symptom of adult onset Still's disease: A case series and review of the literature. *J Rheumatol* 1997; 24: 592–597.
13. McFarlane M, Harth M, Wall WJ. Liver transplant in adult Still's disease. *J Rheumatol* 1997; 24: 2038–2041.
14. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70: 118–136.
15. Ohta A, Yamaguchi M, Tsunematsu T et al. Adult Still's disease: a multicenter survey of Japanese patients. *J Rheumatol* 1990; 70: 1058–1063.
16. Cheema GS, Quismorio FP jr. Pulmonary involvement in adult-onset Still's disease. *Curr Opin Pulm Med* 1999; 5: 305–309.
17. Suleiman M, Wolfowitz E, Boulman N et al. Adult onset Still's disease as a cause of ARDS and acute respiratory failure. *Scand J Rheumatol* 2002; 31: 181–183.
18. Arlet JB, Le TH, Marinho A et al. Reactive haemophagocytic syndrome in adult-onset Still's disease: a report of six patients and a review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1596–1601.
19. Boki KA, Tsirantonaki MJ, Markakis K et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura in adult Still's disease. *J Rheumatol* 1996; 23: 385–387.
20. Cush JJ. Adult-onset Still's disease. *Bull Rheum Dis* 2000; 49: 1–4.
21. Schwarz-Eywill M, Heilig B, Bauer H et al. Evaluation of serum ferritin as a marker for adult Still's disease activity. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 683–685.
22. Van Reeth C, Le Moel G, Lasne Y et al. Serum ferritin and isoferritins are tools for diagnosis of active Still's disease. *J Rheumatol* 1994; 21: 890–895.
23. Akritidis N, Giannakakis I, Giouglis T. Ferritin levels and response to treatment in patients with Adult Still's disease (letter). *J Rheumatol* 1996; 23: 201–202.
24. Coffernils M, Soupert A, Pradier O et al. Hyperferritinemia in adult onset Still's disease and the hemophagocytic syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19: 1425–1427.
25. Křivanová A, Adam J, Mayer J et al. Teplo nejasné etiologie: příčiny a diagnostický postup. *Vnitř Lék* 2007; 53: 169–178.

MUDr. Jiří Chvojka

www.fnplzen.cz

e-mail: chvojka.j@fnplzen.cz

Doručeno do redakce: 25. 2. 2009

Přijato po recenzi: 10. 4. 2009