

Neprítomnosť artritídy ako znak sine syndrómu pri Stillovej chorobe v dospelosti

prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., FRCP^{1,2}, doc. MUDr. Veronika Vargová, PhD.³,
MUDr. Pavol Masaryk, PhD.¹, MUDr. Elena Košková, PhD.¹

¹ Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

² Ústav fyzioterapie a liečebnej rehabilitácie, Univerzita sv. Cyrila a Metoda, pracovisko Piešťany

³ I. Klinika detí a dorastu LF-UPJŠ a DFN v Košiciach

Autori práce upozorňujú na atypický priebeh Stillovej choroby v dospelosti. Ide o sine syndróm (u pacienta neboli prítomné kožné zmeny, svrbivý lineárny urtikariálny raš alebo iné kožné nálezy, periorbitálny opuch a erytém viečok, orgánové prejavy), artritídu, ktorá sa objavila po 23 rokoch trvania choroby v podobe monoartritídy pravého kolena. Najvýraznejšie boli prítomné 5-atakované febrility s triaškou spojené s vysokou zápalovou aktivitou. Liečba glukokortikoidmi, cyklosporínom a metotrexátom potlačila a obmedzila výskyt relapsov ochorenia. Pokus o vysadenie bazálnej terapie viedol k poslednému relapsu choroby. Uvažuje sa o diferenciálnom diagnostickom postupe pri nozografickom ohraničení Stillovej choroby v dospelosti spojenej so sine syndrómom a možnosťami liečby choroby v budúcnosti biologickou liečbou.

Kľúčové slová: Stillová choroba v dospelosti, sine syndróm, diferenciálna diagnóza choroby, liečba.

Absence of arthritis as a sign of sine syndrome Still's disease in adulthood

The authors highlight the atypical course of Still's disease in adulthood. It is a sine syndrome (in patient were not alterations of skin, itchy linear urticarial rash or other cutaneous findings, periorbital swelling and erythema of eyelid, organ manifestations), arthritis, occurring after 23 years of the disease in the form of monoarthritis of the right knee. The most notable were present five febrile attacks with chills associated with high inflammatory activity. Treatment with glucocorticoids, cyclosporine and methotrexate suppressed and limited relapse of the disease. An attempt to withdraw basal therapy led to the last relapse of the disease. It is considered the differential diagnostic procedure in nosographic limitations of Still's disease in adulthood associated with sine syndrome and the treatment of diseases using biologic agents in the future.

Key words: Still's disease in adulthood, sine syndrome, differential diagnosis, treatment.

Via pract., 2012, 9(3): 124–126

Úvod

V roku 1897 George Frederic Still opísal formu chronickej artritídy u detí, známu pod menom **Stillova choroba** alebo systémový začiatok juvenilnej reumatoidnej artritídy. Podľa Medzinárodnej ligy pre reumatizmus (ILAR) ju v súčasnosti klasifikujeme a pomenovávame ako **systémovú formu juvenilnej idiopatickej artritídy** (sJIA). Pojem juvenilná idiopatická artritída (JIA) zahŕňa všetky formy artritídy, ktoré sa zjavili pred 16. rokom života, pretrvávajú minimálne 6 týždňov a ich etiológia je neznáma (1, 2, 3, 4, 13). Jednou z jej foriem je systémová artritída. Je to forma artritídy, ktorú sprevádza a/alebo jej predchádza každodenná horúčka (1 – 2 výstupy do 39° C denne, minimálne dva týždne) a prítomnosť aspoň jedného z nasledujúcich príznakov: prchavý – erythematózný raš, generalizovaná lymfadenopatia, hepatomegália alebo splenomegália a serozitída (3, 4, 14). Samotné postihnutie kĺbov (artritída) sa môže vyskytnúť niekoľko týždňov, dokonca až rokov po objavení sa systémových príznakov (14). Závažnou, potenciálne život ohrozujúcou formou systémovej artritídy je syndróm aktivovaných

makrofágov (*macrophage activation syndrome* – MAS) (2, 5).

Spomedzi rôznych pomenovaní pre RA v detstvom veku Grossman a spol. (8) presadzujú názov JIA pre celú chorobnú jednotku, pričom výraz Stillova choroba alebo syndróm ponechávajú pre prípady s dominujúcou triádou príznakov – polyartritída, lymfadenitída a splenomegália. Ako Wisslerov-Fanconiho syndróm označujú klinický variant JIA, ktorý charakterizuje septický priebeh, vysoké, občasne intermitentné teploty, exantém a leukocytóza môžu byť prítomné nezávisle od predchádzajúcej polyartritídy, prípadne môžu byť s ňou spojené (8). Väčšinou sa však takéto delenie neuznáva a najmä v posledných rokoch sa pre celý súbor príznakov používa názov Stillov syndróm (1). Keďže diagnóza JIA (a tým aj Stillovej choroby, resp. syndrómu) sú vo všeobecnosti rezervované pre chorých do 15 rokov, resp. 16 rokov, prakticky sa nepoužili v medicíne dospelých. Až Bywaters (2) poukázal na možnosť výskytu Stillovho, resp. Wisslerovho-Fanconiho syndrómu u chorých v dospelom veku, čo potvrdili aj niektoré ďalšie jednotlivé i viacpočetné

pozorovania (1, 5, 6, 7, 9, 11). Artritída nemusí byť základným klinickým kritériom pre Stillovú chorobu v dospelosti. V multicentrickej štúdií 65 pacientov artralgia bez artritídy bola prítomná u 20 pacientov, u ktorých sa neskoršie vyvinuli len tri kĺbové deformity (1). Hajzok a spol. (10) referovali, že skupiny 6 pacientov so Stillovou chorobou v dospelosti u jedného pacienta sa artritída objavila po jednom mesiaci trvania choroby, u druhého pacienta o 2 roky, u piateho pacienta bol akútny začiatok s teplotami kardioidou a artralgiami s exantémom, u pacienta č. 6 po nástupe prchavého exantému, teploty po 2 týždňoch sa objavila artritída. U pacientov č. 3 a 4 bola artritída prítomná v úvode choroby.

Hoci je sJIA definovaná ako ochorenie detského veku so začiatkom pred 16. rokom života, priebeh choroby v adolescentnom veku môže napodobovať priebeh v dospelom veku (12). Prendiville a spol. (12) opísali vo svojej práci päť pacientov vo veku 11 – 15 rokov s multiorgánovým zápalovým postihnutím, charakteristickým klinickým obrazom s horúčkou, rozličnými formami pruritu, lineárnu urtikariálnou erupciou,

ktoré sa spolu objavovali počas teplotných výstupov predovšetkým v neskorých poobedňajších hodinách a večer. Všetci pacienti mali artralgie a štyria prechodnú artritídu, ale žiadna z nich sa nevyvinula do perzistentnej kĺbovej choroby. Ďalšia klinická symptomatológia bola spojená periorbitálnym edémom/erytémom a nelineárnymi urtikariálnymi léziami. Dve deti mali trieskovité hemorágie pod nechtovými lôžkami a u jedného dievčaťa sa vyvinula fixovaná šupinatá pigmentovaná lineárna erupcia. Ďalej bola prítomná výrazná malátnosť, myalgie, artralgie a leukocytóza u každého pacienta. Z ďalších príznakov to bolo boľavé hrdlo, prechodná artritída, abdominálne bolesti, lymfadenopatia, hepatomegália, splenomegália, hyperferitinémia a dysfunkcia pečene. U žiadneho pacienta nepretrvávala artritída. Priebeh choroby bol rôznorodý. U jedného pacienta sa vyskytol makro-fágoaktívny syndróm. Pacient sa zotavil po perorálnom podaní Naproxenu. Dvaja pacienti dobre odpovedali na systémovú glukokortikoterapiu. U jedného dievčaťa sa vyvinul epileptický záchvat a dieťa zomrelo po aspirácii a asfickii. U jedného chlapca sa vyvinula ťažká hepatitída spojená s obličkovým zlyhaním a trombotickou a trombocytopenickou purpurou. Pacient bol liečený plazmaferézou, dialýzou a systémovou glukokortikoidnou terapiou. Pacient mal opakované epizódy rašu a teplôt do prechodu do dospelého veku. Tieto deti nespĺnili definované kritériá systémovej idiopatickej artritídy, pretože chýbala pretrvávajúca artritída. Pacienti v adolescentnom veku a v dospelosti mali taký istý klinický, ako aj laboratórny nález, aký sa opisuje v Stillovej chorobe v dospelom veku. Rozpoznanie rôznorodej urtikariálnej erupcie a prudké výstupy teploty sú veľmi dôležité v diagnóze tejto choroby s veľmi ťažkým klinickým priebehom a potenciálne život ohrozujúcimi situáciami.

Priebeh choroby u 38-ročného pacienta

V našej zostave pacientov so sJIA opisujeme **priebeh choroby u 38-ročného pacienta so začiatkom ochorenia v 15. roku života** (1987). Pri terapii prednizónom a plaquenilom sa podarilo dosiahnuť kompletnú remisiu choroby, ale výskytu atakov choroby sa nepodarilo zabrániť. Do roku 1990 sa atak choroby vyskytol celkovo trikrát, pričom v priebehu recidívy sa nevyskytla polyartritída. V klinickom obraze boli vysoké teploty spojené s triaškou, v terapii sa pri poslednom ataku použila terapia glukokortikoidmi a metotrexátom (2001).

V apríli roku 2006 sa vyskytol 4. atak. Vtedy u pacienta bol prítomný aj peritonzilárny absces a minimálny perikardiálny výpotok, opätovne bez artritídy. Po pulzoch kortikoidov a pridaní cyklosporínu sa stav upravil. Pokračoval v liečbe cyklosporínom. Na jar 2010 boli glukokortikoidy vysadené.

Koncom októbra 2010 došlo k náhlejšej reaktivácii s bolesťami hrdla a vysokými teplotami. V klinickom obraze vysokej teploty, pri fyzikálnom vyšetrení neboli zaznamenané odchýlky, artritický syndróm nebol prítomný. V laboratórnom obraze sa zistila vysoká sedimentácia červených krviniek (93/125, 78/115); vysoká hladina CRP 90, 90, 57 mg/l; elektroforéza bielkovín, celkové bielkoviny 62 g/l, alfa-1-globulín 6,8 g/l, alfa-2 globulíny 13,2 g/l, beta-globulín 11,9 g/l, gama-globulíny 12 g/l, anti-CCP protilátky negatívne, ANA neg; RF: 14 m8 IU/ml. Synoviogram kolena: 30 ml tekutiny 22 tisíc jadrových buniek. ECHOkg: bez dilatácie a hypertrofie srdcových dutín, zachovala systolická aj diastolická funkcia bez vegetácií, stopový perikardiálny výpotok za zadnou stenou LK. V pečeni pri USG a CT vyšetrení hepatosplenomegália a hemangióm. Scintigrafia značkových leukocytov: znaky zápalovej infiltrácie nízkeho stupňa v oblasti pravého kolena, v iných oblastiach bez jednoznačného patologicko-anatomického nálezu.

Pri prepustení konštatujeme, že ide o 38-ročného pacienta s polycyklickou formou Stillovej choroby, ktorá sa začala v 15. roku života s opakovanými atakmi, naposledy v roku 2006. Pacient pokračoval v kontinuálnej liečbe glukokortikoidmi a cyklosporínom, do jari 2010, kedy liečba bola vysadená pre remisiu. Koncom októbra 2010 nastala náhla reaktivácia s bolesťami hrdla a vysokými teplotami, bez exantému. Spočiatku sa podávali antibiotiká, potom bol prijatý na miestne interné oddelenie, kde pulzami glukokortikoidov došlo k čiastočnému zlepšeniu stavu. Do NÚRCH Piešťany bolo preložený na terapiu. Počas hospitalizácie boli prítomné septické teploty, vysoká sedimentácia červených krviniek a CRP, v KO leukocytóza s posunom doľava (20 % tyčiek), pseudopurulentný exsudát v pravom kolene, kultivačné vyšetrenie bolo však negatívne. Jedenkrát sa zachytil v hemokultúre *Staphylococcus aureus*, pacient sa preliečil podľa citlivosti. Napriek tomu však pretrvávali septické teploty. Vykonali sme vyšetrenie leukoscint, ktoré potvrdilo len nízku aktivitu v pravom kolene, podobne hladiny prokalcitonínu boli opakovane hraničné, ale nie ako bývajú pri septických stavoch. Echokardiografické vyšetrenie bolo negatívne, taktiež OLR vyšetrenie bolo negatívne, pri USG zisťujeme hyperecho-

génný útvar v pečeni sme hodnotili ako hemangióm bez dynamiky. Nález bol verifikovaný na CT ako hemangióm. V terapii sme podávali pulzy glukokortikoidov (Solu-Medrol 500 mg) s krátkodobým efektom, preto sme terapiu upravili na kontinuálne podávanie vyšších dávok (prednizón 60 mg/denne) s postupným poklesom. Došlo k stabilizácii teplôt, miernemu poklesu FW a CRP. Pre aktivizáciu artritídy v temporomandibulárnom kĺbe vľavo sme pridali do liečby metotrexát. Pre kvasinkovú superinfekciu pridaný Nizoral.

Prípad 19-ročného muža

Zaujímavá z pohľadu diferenciálnej diagnostiky, doterajšieho priebehu rovnako ako ďalšej prognózy, či dostupnosti nových liečebných možností je aj kazuistika č. 2.

Aktuálne 19-ročného mladého muža sme sledovali od jeho 2,5 rokov života, kedy sa u neho prvýkrát zjavili horúčky „septického“ charakteru, sprevádzané nešpecifickým klinickým obrazom, v popredí s generalizovanou lymfadenopatiou a hepatosplenomegáliou. V laboratórnom náleze dominovalo zvýšenie nešpecifických zápalových ukazovateľov (FW, C-reaktívny proteín), anémia a leukocytóza s prevahou polymorfonukleárných leukocytov. Realizovali sme kompletné laboratórne a zobrazovacie vyšetrenia, ktorými sme nepotvrdili infekčnú (vírusovú, bakteriálnu, hubovú či parazitárnu) ani malígnu (hemoblastóza, lymfóm, neuroblastóm) etiológiu. *Per exclusionem* sme tak stanovili diagnózu systémovej forma juvenilnej idiopatickej artritídy. Ordinovali sme pulznú liečbu metylprednizolónom (3-krát 30 mg/kg/deň) a následne prednizónom v dávke 2 mg/kg/deň v kombinácii s nesteroidnými anti-reumatikami. Liečba mala výborný terapeutický efekt, avšak retrakciu dennej dávky kortikoidov pod 0,25 mg/kg/deň sprevádzal relaps systémových prejavov.

Napriek kombinácii s dostupnými bazálnymi liekmi (postupne sme pridávali do liečby metotrexát, antimalariká, sulfasalazín, cyklosporín A) dochádzalo k relapsom systémových prejavov a pacient ostal kortikodependentný. V období od roku 1996 do 2007 došlo k relapsu choroby celkom 9-krát. Horúčky s triaškou, hepatosplenomegália, prechodné myalgie a artralgie, v doterajšom priebehu avšak stále bez rozvoja artritídy, či prítomnosti erytematózneho rašu – spĺňa pacient s odstupom času diagnostické kritériá sJIA? Je to stále „artritída bez artritídy“?

S výnimkou dvoch krátkych období remisie bez liečby (august 2006 – december 2006 a júl 2007 – december 2007) užíval chlapec prakticky celé obdobie detstva a adolescencie kortikoidy.

Ani maximálna snaha predchádzať nežiaducim účinkom dlhodobej kortikoterapie nezabránia rozvoju výraznej rastovej retardácie s negatívnym psychickým dopadom, najmä v období puberty. V decembri 2007 – pri doteraz poslednom relapse dostal pacient poslednýkrát pulz metylprednizolónu a od decembra 2010 je v klinickej aj laboratórnej remisii bez liečby kortikoidmi. Aký bude ďalší priebeh jeho choroby? Vzhľadom na svoj vek pacient prechádza do starostlivosti špecialistov pre dospelých. Bude musieť ďalší relaps systémových prejavov, aj v súčasnej dobe, automaticky znamenať návrat liečby kortikoidmi?

Diskusia

U pacienta č. 1 sme potvrdili sJIA, bez prítomnosti artritídy (od roku 1987 do roku 2010), kedy sa vyskytla monoartritída v pravom kolene. Priebeh choroby sa podobá kazuistickým správam (12), ktoré vyššie uvedený priebeh choroby označili ako začiatok Stillovej choroby v dospelosti (*adult-onset Still disease* – ADOS) alebo systémovú juvenilnú idiopatickú artritídu bez artritídy (*Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis sine Arthritis*). Náš pacient splňoval kritériá sJIA bez výskytu artritídy takmer 13 rokov, až v roku 2010 sa objavila monoartritída v pravom kolene. Priebeh choroby bol veľmi atypický aj v tom, že okrem vysokých teplôt sprevádzanými triaškami, dobrou terapeutickou odpoveďou na liečbu monoterapiou glukokortikoidmi a kombinovanou liečbou glukokortikoidy a MTX, nebol prítomný raš spojený so svrbením, ani iné kožné

zmeny, neboli bolesti brucha, lymfadenopatia. To znamená, že sa ide o sine syndróm sJIA bez prítomnosti kožných zmien a iných orgánových prejavov, ale s prítomnosťou teplôt a vysokej zápalovej aktivity (FW, CRP, ELFO) a pseudopurulentného synoviálneho výpotku. Pritom treba poznamenať, že priebeh teplôt bol podobný ako pri sJIA. Pri takýchto stavoch je veľký problém nozografického ohraničenia choroby. Je potrebné vylúčiť akékoľvek infekčné ochorenie (neprítomnosť dôkazu infekčného agens). Neúčinnosť liečby antibiotikami podporuje predpoklad, že ide o vysoké teploty spojené s sJIA. Ďalej je potrebné vylúčiť malígne ochorenie a tiež iné autozápalové choroby ako sJIA.

Rovnako u pacienta č. 2 sa prikláňame k názoru, že jeho diagnóza ostáva rovnaká, ako sme ju stanovili na začiatku ochorenia – sJIA bez prítomnosti artritídy (v doterajšom priebehu). V obdobiach remisie pacient bol a stále je bez akýchkoľvek klinických ťažkostí. S výnimkou spomínaných nežiaducich účinkov dlhotrvajúcej liečby kortikoidmi sme opakovanými vyšetreniami nepotvrdili rozvoj orgánových komplikácií ako možného príznaku inej autoinflammatory choroby.

V terapii sJIA sa doposiaľ používajú glukokortikoidy, imunosupresívne liečebné prostriedky a nesteroidné antireumatiká. V ostatnom čase v liečbe sJIA sa začína uplatňovať aj biologická liečba (anakinra a tocilizumab), ktorá môže mať pri tejto pomerne vzácnej nozologickej jednotke lepšie terapeutické úspechy a menej nežiaducich účinkov ako doterajšie liečebné stratégie,

Literatúra

1. Bujak JS, Aptekar RG, Decker JL et al. Juvenile rheumatoid arthritis in the adult as fever of unknown origin. *Medicine (Baltimore)* 1973; 52 (5): 431–444.
2. Bywaters EGL. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 1971; 30: 121–131.
3. Calabro JJ. Juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1966; 9 (1): 82–87.
4. Calabro JJ, Marchesano JM. Rash associated with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1968; 72: 811–819.
5. Caroit M, Mathien M, Kahn ME et al. Maladie de Still de l'adult et syndrome de Wissler-Fanconi. *Rev Rhum* 1973; 40 (1): 1–8.
6. Cook PJ. Adult Still's disease with late relaps. *Proc Roy Soc Med* 1976; 69 (1): 4.
7. Davis GE, Fakhery B. The unusual presentation of "Juvenile" rheumatoid arthritis in an adult. *J Maine Med Ass* 1975; 66 (3): 78–80.
8. Grossman BJ, Ozoa NE, Arya SC. Problems in juvenile rheumatoid arthritis. *Med Clin N Amer* 1965; 49 (1): 33–47.
9. Gupta RC, Mills MD. Still's disease in an adult: a link between juvenile and adult rheumatoid arthritis. *Amer J Med Sci* 1973; 296 (1): 137–144.
10. Hajzok O, Rovenský J, Lukáč J et al. Klinický obraz Stillovej choroby v dospelom veku. *Prakt Lék* 1978; 58 (1): 20–24.
11. Havelka S, Bardfeld R. Polyarthritis progressiva juvenile. *Fysiat Věstn* 1982; 40 (3): 157–165.
12. Prendiville JS, Tucker LB, Cabral DA et al. A pruritic linear urticarial rash, fever, and systemic inflammatory disease in five adolescents: adult-onset Still disease or systemic juvenile idiopathic arthritis sine arthritis? *Pediatr Dermatol* 2004; 21 (5): 580–588.
13. Praken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2011; 377: 2138–2149.
14. Prince FH, Otten MH, van Suijlekom-Smit LW. Diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis. *BMJ* 2011; 342: 95–102.

prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., FRCP

Národný ústav reumatických chorôb
Nábrežie I. Krasku 4, 921 12 Piešťany
jozef.rovensky@nurch.sk



Recenzia

Martin Hrubisko a kol.:

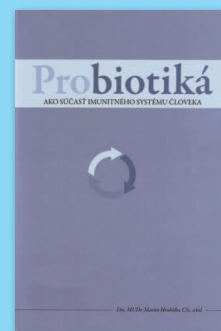
Probiotiká ako súčasť imunitného systému človeka

Kolektív autorov pod vedením profesora Martina Hrubiska dal dokopy najaktuálnejšie poznatky z novo sa rozvíjajúceho pododboru mikrobiológie a imunológie, ktorý predstavuje medicína probiotík. Živé mikroorganizmy, ktoré v prípade podávania v dostatočných dávkach prispievajú k zdraviu hostiteľa, si zaslúžia samostatnú publikáciu. Komunikácia ríše mikroorganizmov a makroorganizmu vo svojich bezpečných interakciách sa môže vychýliť z rovnováhy do patologického stavu, ale aj naopak – vhodný „pomer“ a vhodné osídlenie prispieje k udržaniu zdravia, prípadne korekcii prebiehajúceho patologického procesu.

Publikácia v jednotlivých kapitolách vysvetľuje osídľovanie makroorganizmu mikroflórou a jej vplyv na imunitný systém. Venuje sa možnostiam ovplyvňovania jednotlivých chorôb probiotickými baktériami. Aktuálne nielen teoretické, ale aj praktické možnosti liečby alergií, infektov, črevných ochorení, gynekologických zápalov, ale aj iných chorôb, nenechávajú nikoho na pochybách v tom, že probiotiká patria do nášho liečebného arzenálu.

Monografia je plná krásnych, pedagogicky prehľadných obrázkov a schém, ktoré prispievajú k pochopeniu tejto modernej problematiky. Uvádza i návody na výber probiotického preparátu s vhodným zastúpením jednotlivých bakteriálnych kmeňov, ako aj jednotlivé možnosti podávania. Fakty uvádzané v publikácii sa opierajú o mnoho recentných citácií. Kniha je prehľadná, moderne napísaná, s peknou grafickou i logistickou úpravou. Nemala by chýbať v knižnici žiadneho lekára!

doc. MUDr. Peter Pružinec, CSc., mim. prof.



Vydalo Vydavateľstvo Bonus, Bratislava 2012, Vydanie prvé, 215 s., ISBN 978-80-969733-7-8.