

Vrućica nepoznatog uzroka – Stillova bolest odrasle osobe

Ivica ČABRAJA, dr. med.,
specijalizant infektologije
Nenad PANDAK, dr. med.,
specijalist infektolog
Marino HANIH, dr. med.,
specijalist fizijatar i reumatolog
Josipa FORNET-ŠAPČEVSKI
prim. dr. med., specijalist infektolog
Branka KRIŽANOVIĆ, dr. med.,
specijalist infektolog
Marijan ŠIŠKO, dr. med.,
specijalist infektolog

Opća bolnica »Dr. Josip Benčević«, Odjel za zarazne bolesti, Slavonski Brod

Ključne riječi

vrućica nepoznatog uzroka
Stillova bolest odrasle osobe
ferritin

Key words

Fever of unknown origin
Adult onset Still's disease
Ferritin

Primljeno: 2007–10–15

Received: 2007–10–15

Prihvaćeno: 2007–12–11

Accepted: 2007–12–11

Uvod

Vrućicu nepoznatog uzroka (VNU) su prvi puta opisali Petersdorf i Beeson 1961. godine, kao sindrom koji uključuje vrućicu iznad 38,3 °C (u nekoliko prigoda) u trajanju od najmanje tri tjedna, a čija je etiologija nepoznata i nakon jednog tjedna bolničkih pretraga [1]. Uzroci VNU mogu biti infekcije, neoplazme, bolesti vezivnog tkiva i ostale bolesti. Ipak, infekcije su najčešća etiološka kategorija VNU. U grupi bolesti vezivnog tkiva, najčešći uzrok sindroma VNU je Stillova bolest odrasle dobi

Prikaz bolesnika

O sindromu vrućice nepoznatog uzroka (VNU) govorimo kada se u bolesnika javlja vrućica iznad 38,3 °C (u nekoliko prigoda) u trajanju od najmanje tri tjedna čija je etiologija nepoznata i nakon jednog tjedna bolničkih pretraga. Jedan od češćih uzroka tog sindroma, iz skupine bolesti vezivnog tkiva, je Stillova bolest odrasle dobi (SBOD). SBOD je rijedak sistemski upalni poremećaj nepoznate etiologije karakteriziran intermitentnom vrućicom, artralijama ili artritisom, prolaznim osipom, grloboljom, limfadenopatijom, hepatosplenomegalijom te leukocitozom, povišenim vrijednostima proteina akutne faze, povišenim vrijednostima jetrenih enzima i feritina u serumu. Dijagnozu SBOD-a postavljamo na temelju dijagnostičkih kriterija uz prethodno isključivanje zaraznih, malignih i reumatskih bolesti kao mogućih uzroka VNU. Autori opisuju bolesnika s vrućicom, poliartralijom, grloboljom, osipom, limfadenopatijom te leukocitozom, hiperferitinemijom i povišenim vrijednostima transaminaza, kojemu je dijagnosticirana Stillova bolest odrasle dobi, te započeto liječenje kortikosteroidima na što je ubrzo došlo do subjektivnog poboljšanja uz normalizaciju laboratorijskih nalaza.

Fever of unknown origin – Adult onset Still's disease

Case report

Fever of unknown origin (FUO) is a syndrome which includes fever higher than 38.3 °C (on several occasions) persisting without diagnosis for at least 3 weeks in spite of at least 1 week of hospital investigation. Among connective tissue diseases, adult onset Still's disease (AOSD) is one of the most frequent cause of FUO. AOSD is a rare systemic inflammatory disorder of unknown etiology characterised by intermittent fever, arthralgia or arthritis, evanescent rash, sore throat, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, leukocytosis, elevated levels of hepatic enzymes and hyperferritinemia. Diagnosis of AOSD is made according to the diagnostic criteria, and by previously excluding infectious, malignant or rheumatic diseases as possible causes of FUO. The authors report a patient with fever, arthralgia, sore throat, rash, lymphadenopathy, leukocytosis, hyperferritinemia and elevated levels of hepatic enzymes for whom the diagnosis of AOSD was made and whose condition and laboratory findings improved soon after the initiation of corticosteroid treatment.

(SBOD) koja je prvi put opisana 1971. godine [2, 3]. SBOD je sistemski upalni poremećaj nepoznate etiologije, karakteriziran intermitentnom vrućicom, artralijama ili artritisom, prolaznim osipom, grloboljom, limfadenopatijom, hepatosplenomegalijom, leukocitozom, povišenim vrijednostima proteina akutne faze te povišenim vrijednostima jetrenih enzima i feritina u serumu [4]. Kliničke karakteristike bolesti kao i laboratorijski nalazi relativno su nespecifični, stoga je proces postavljanja dijagnoze zahtjevan i temelji se na isključivanju infektivnih i drugih neinfektivnih bolesti [5].

Infektolog se u svom radu često sreće sa dijagnostičkim problemom sindroma VNU. SBOD je rijetka bolest i do sada nije opisana u stručnoj literaturi na hrvatskom jeziku. Obzirom da se SBOD najčešće prezentira kao sindrom VNU, ovim se radom nastoji ukazati na prisutnost ove bolesti, a njena pravovremena dijagnoza i rano započeta terapija mogu spriječiti nastanak trajnih posljedica u bolesnika.

Prikaz bolesnika

U kolovožu 2005. g., na Odjel za zarazne bolesti Opće bolnice »Dr. Josip Benčević« u Slavonskom Brodu, primljen je muškarac u dobi od 34 godine, koji se razbolio deset dana ranije, kada se počeo žaliti na povremene osjećaje zimice, grlobolju i bolove u zglobovima i mišićima cijelog tijela. Od početka bolesti ima povišenu temperaturu, koja se prvih dana penjala do 37,5 °C, a u kasnijem toku je bila i preko 40 °C. Temperatura je najčešće bila povišena u jutarnjim satima. Cijelo vrijeme bolesti se žalio na noćna preznojavanja. Povremeno se na ekstenzornim stranama ruku i nogu javljao osip koji je spontano prolazio. Zbog grlobolje je liječen fenoksimetilpenicilinom, potom i azitromicinom, ali su se tegobe i dalje javljale. Pred prijem u bolnicu primijetio je otok interfalangealnog zgloba desnog kažiprsta i metakarpofalangealnog zgloba palca desne šake.

Kao dijete je prebolio žuticu. 1991. g. je ranjen nakon čega mu je amputirana desna potkoljenica. 2004. g. je prebolio vodene kozice. Boluje od PTSP-a zbog čega povremeno uzima terapiju.

Kod prijama bolesnik je bio subfebrilan, srednje teškog općeg stanja, a na koži podlaktica je bio prisutan makulozni, nekonfluentni, svijetlocrveni osip. Ždrijelo i meko nepce su bili zagasito crvene boje, bez upalnog eksudata. Limfni čvorovi na vratu lijevo i ingvinalno desno bili su povećani do veličine lješnjaka, elastični, bezbolni, te pomični u odnosu na podlogu. Ostali status bio je uredan.

Po prijemu se napravi rutinska laboratorijska obrada i nađe se da je SE 33 mm/h, L 9,69 10^9 /L, sa 53 % granulocita, E $4,59 \times 10^{12}$ /L, Hgb 129 g/L, trombociti 338×10^9 /L, AST 36 U/L, ALT 50 U/L CRP 44,8 mg/L. Nalazi GUK, BUN, kreatinin, Na, K, Cl i urina su bili u granicama referentnih vrijednosti.

Prvih dana se bolesnik opservira, a kako se svakodnevno registrira skok tjelesne temperature uz povremenu pojavu nespecifičnog, makuloznog osipa, najčešće po natkoljenicama i podlakticama, učini se dodatna obrada i započinje se terapija nesteroidnim antireumatikom, tabletama diklofenak natrija 3×50 mg. Sada se u rezultatima pretraga registrira porast sedimentacije eritrocita na 90 mm/h, leukocitoza $12,3 - 17,3 \times 10^9$ /L s granulocitozom 87,8 %, trombocitoza 561×10^9 /L i normocitna anemija: E $3,85 \times 10^{12}$ /L uz Hgb 107 g/L. Razine serumskih vrijed-

nosti hepatograma su umjereno porasle: AST 60 U/L, ALT 117 U/L, LDH 649 U/L, γ GT 312 U/L. CRP je bio 148 mg/L, fibrinogen 11,4 g/L, Fe 3,8 μ mol/L, IgE 638 IU/L, a feritin 6009 μ g/L. Nalazi ureje, kreatinina, kreatinin klirensa, elektrolita, glukoze u krvi, kreatin kinaze, bilirubina, kalcija, fosfora i bakra u serumu te nalaz elektroforeze serumskih proteina bili su u granicama referentnih vrijednosti. IgA 4,38 g/L, IgG 14,20 g/L, IgM 0,92 g/L, C3 2,15 g/L, C4 0,60 g/L. Latex RF je bio 22 IU, a Waaler-Rose test negativan. ANF je bio negativan, anti-dsDNA negativan, krioglobulini negativni, aCl-IgG i aCl-IgM negativni. Specifična težina urina je bila 1,025, proteinurija negativna, a u sedimentu 0-1 L i amorfnj urati. Bence-Jones proteini su bili negativni. Vrijednosti TSH, FT4, FT3, β -hCG, PSA, CA19-9, AFP i CEA su bili u granicama referentnih vrijednosti. Ponavljane urinokulture i hemo-kulture su bile sterilne, a iz brisa ždrijela je izolirana fiziološka flora. U uzastopnim uzorcima urina i iskašljaja nije dokazan *M. tuberculosis*, a kožni tuberkulinski test je bio pozitivan, 20×20 mm.

Test aglutinacije na brucele je bio negativan. Aglutinacija na gljivu *Candida albicans* je bila 1:160, fluorescentni test na *C. albicans* 1:160, indirektna hemaglutinacija na *C. albicans* 1:320, a protusmjerna imunoelektroforeza na *C. albicans* negativna. Indirektna hemaglutinacija i protusmjerna imunoelektroforeza na *Aspergillus fumigatus* su bili negativni, kao i aglutinacija i fluorescentni test na *Cryptococcus neoformans*. Markeri HBV, anti-HCV i anti HIV1/2 bili su negativni, a anti-HAV IgG pozitivan, kao pokazatelj ranijeg kontakta sa Hepatitis A virusom, te S-ACE 56 U/L.

Imunofenotipizacijom stanica periferne krvi se našu CD4=40,8 CD8=37,9 CD19=7,8 i CD16=20,9 uz omjer T4/T8 1,1.

Rtg snimka srca i pluća, paranazalnih sinusa, sakroili-jakalnih zglobova, torakalne kralježnice i bataljka desnog koljena bio je uredan, kao i nalaz kompjutorizirane tomografije abdomena, te nalaz ultrazvučne pretrage organa gornjeg abdomena, bubrega, srca i štitnjače.

Uz liječenje diklofenakom nije došlo do poboljšanja općeg stanja. I dalje se svakodnevno registrira povišena tjelesna temperatura, povremeno se javlja nespecifičan osip koji se povlači spontano, a bolesnik se žali na bolove u zglobovima. Istovremeno se u kontrolnim nalazima registrira porast razine feritina u serumu na 7 999 μ g/L, pa se temeljem anamnestičkih podataka, fizikalnog pregleda i učinjene dijagnostičke obrade zaključuje da se radi o Stillovoj bolesti odrasle dobi. Zbog toga se započinje liječenje metilprednizolon tabletama, 80 mg dnevno. Na ovakvu terapiju vrlo brzo se uočava i subjektivno i kliničko poboljšanje, jer bolesnik postaje afebrilan, osip se više ne pojavljuje, a nestaju i artralgijske. Nakon 10 dana navedene terapije, razina feritina se spušta na 1 742 μ g/L, pa se postupno kreće sa smanjivanjem doze metilprednizolona na 60 mg/dan kroz narednih 10 dana, a potom se bolesnik ot-

pušta iz bolnice uz preporuku za daljnje postupno smanjivanje doze kortikosteroida. Daljnje liječenje i redovite kontrole bolesnik obavlja kod reumatologa u Općoj bolnici u Slavanskom Brodu.

Rasprava

Stillova bolest odrasle dobi je relativno rijetka i do sada je u literaturi opisano oko 300 slučajeva. Dijagnoza SBOD-a se postavlja na temelju dijagnostičkih kriterija uz prethodno isključivanje zaraznih, malignih i reumatskih bolesti. Do sada su objavljeni različiti setovi dijagnostičkih kriterija, a najosjetljivijim se pokazao set koji su sastavili Yamaguchi i sur. Prema njima su vrućica, artralgiya, tipičan osip i leukocitoza major kriteriji, a grlobolja, limfadenopatija i/ili splenomegalija, disfunkcija jetre, te negativni reumatoidni i antinuklearni faktor, minor kriteriji (Tablica 1) [6, 7]. Pet kriterija (od kojih su najmanje dva major) potrebno je za postavljanje dijagnoze. Prikazani bolesnik imao je sve major te sve minor kriterije SBOD-a.

Jutarnja ukočenost, mialgija i artralgiya dominiraju ranom kliničkom slikom SBOD-a, a prema istraživanjima najčešće zahvaćeni zglobovi su koljeno i ručni zglob, rjeđe proksimalni interfalangealni, metakarpofalangealni zglob, gležanj, lakat i rameni zglob te rijetko distalni interfalangealni, temporomandibularni i zglob kuka [8]. Nakon šest mjeseci praćenja većina bolesnika ima poliartritis, u približno polovici bolesnika zahvaćen je barem jedan korjenski zglob, a gotovo svi bolesnici sa zahvaćenim jed-

nim korjenskim zglobovom (kuk, rame) razviju poliartritis. Zahvaćenost zglobova relativno je simetrična [9]. U našeg bolesnika, bolest se prezentirala pojavom bolova u području metakarpofalangealnih zglobova, a kasnije tijekom boravka, bolovima desnog ramena.

Vrućica intermitentnog tipa nađe se u većine bolesnika [9]. Temperatura obično raste u večernjim satima i u većine bolesnika penje se do vrijednosti $\geq 39^\circ\text{C}$ [5]. Vrućica je viša u mlađih bolesnika, kao i na početku bolesti, no ponekad može biti nižeg stupnja ili atipične forme, češće u bolesnika starijih od 35 godina [8]. Kod našeg bolesnika vrućica je bila intermitentnog tipa, u početku nižeg stupnja (do 38°C) no kasnije tijekom obrade, do vrijednosti 39°C , uz porast temperature jutrom, što nije uobičajeno za SBOD.

Grlobolja je rijetko prisutna u drugim reumatskim bolestima, za razliku od SBOD-a gdje se javlja u približno dvije trećine bolesnika i uglavnom je prisutna u početku bolesti, a pogoršava se s porastom temperature [2, 4, 5, 9]. Zbog grlobolje bolesnici često budu liječeni antibioticima, kao i naš bolesnik koji se na grlobolju žalio od početka bolesti.

Tipičan osip u SBOD je ružičastožut, makulozan ili makulopapulozan a pojavljuje se obično na trupu i udovima kao u našeg bolesnika. U većine bolesnika osip je prolazan, javlja se pri skoku temperature, traje par sati, obično ne svrbi i često se pogrešno shvati kao alergijska reakcija na lijek [2, 4, 5, 8, 9, 10].

Tablica 1. Dijagnostički kriterij Stillove bolesti odrasle dobi (Yamaguchi i sur.)

Table 1. Diagnostic criteria for Still disease in adults (Yamaguchi et. al.)

Major kriteriji
1. Vrućica 39°C ili više u trajanju od jednog tjedna ili duže 2. Artralgiya u trajanju od dva tjedna ili duže 3. Tipičan osip ¹ 4. Leukocitoza
Minor kriteriji
1. Grlobolja 2. Limfadenopatija i/ili splenomegalija ² 3. Disfunkcija jetre ³ 4. Negativni RF i ANA ⁴
Kriteriji koji isključuju dijagnozu SBOD-u
I. Infekcije (poglavito sepsa i infektivna mononukleoza) II. Maligniteti (poglavito limfomi) III. Reumatske bolesti (poglavito poliartritis nodoza i reumatoidni vaskulitis s ekstraartikularnim manifestacijama)
Pet kriterija (od kojih su najmanje dva major) potrebno je za postavljanje dijagnoze

¹ Makulozni ili makulopapulozni ružičasti osip koji se obično pojavljuje tijekom vrućice i ne svrbi.

² Razvoj signifikantnog otoka limfnih čvorova, splenomegalija potvrđena palpacijom ili uzv-om.

³ Porast vrijednosti transaminaza i/ili laktat dehidrogenaze koje se pripisuje jetrenom oštećenju povezanom s SBOD-i, ali ne i s preosjetljivošću/toksičnošću na lijek.

⁴ RF: reumatoidni faktor, mora biti negativan rutinskim testom za IgM RF; ANA: antinuklearni faktor mora biti negativan rutinskim testom imunoflorescencije

U laboratorijskim nalazima našeg bolesnika nađena je leukocitoza, povišene vrijednosti transaminaza, te negativni nalazi RF i ANA, što je u suglasju s dijagnostičkim kriterijima SBOD. Značajan laboratorijski nalaz u SBOD je povišena razina serumskog feritina koja se nađe u gotovo svih bolesnika, a prema pojedinim studijama, u trećine bolesnika razina feritina je čak 60 puta veća od gornje granice [4] pa se smatra da je u korelaciji s aktivnošću bolesti [11, 12, 13]. Najviša vrijednost feritina u našeg bolesnika iznosila je 7 999 µg/L, a nakon uvođenja adekvatne terapije, vrijednost feritina se postupno smanjivala i pri otpustu iz bolnice je iznosila 1 742 µg/L.

Općenito se smatra da je SBOD bolest koja ima povoljan tijek i dobru prognozu, iako se u otprilike trećine bolesnika razvija deformirajući artritis. Egzacerbacije bolesti su česte unatoč terapiji, a opisane su i fatalne komplikacije. Prema većini studija, nesteroidni antiinflamatorni lijekovi su slabo učinkoviti u kontroli bolesti, pa su kortikosteroidi terapija izbora [5, 9]. Sukladno tome, i u opisanog bolesnika je liječenje diklofenakom bilo neučinkovito, a terapija metilprednizolonom je vrlo brzo dovela do nestanka simptoma bolesti, te normalizacije laboratorijskih nalaza. Po otpustu iz bolnice, bolesnik je pod redovitim ambulantnim nadzorom reumatologa, bez tegoba i urednih laboratorijskih parametara.

Zaključak

Vrućica nepoznatog uzroka je čest dijagnostički problem s kojim se infektolog susreće u svom radu. Dijagnoza bolesti, koje se mogu prezentirati kao VNU, je izrazito širok, pa se dijagnostičkom obradom ovog sindroma moraju obuhvatiti brojne infektivne i neinfektivne bolesti. U bolesnika s VNU koji ima makulopapulozni osip, artralgije, te grlobolju, treba posumnjati na Stillovu bolest odrasle dobi. Dijagnoza se postavlja procesom isključivanja infektivnih, malignih i reumatskih bolesti, a temeljem postojećih dijagnostičkih kriterija. Kako je značajno povišena razina serumskog feritina gotovo patognomoničan pokazatelj SBOD, svakako je ovu pretragu potrebno uvrstiti

u inicijani spektar pretraga bolesnika sa VNU, te time skratiti vrijeme do postavljanja dijagnoze bolesti i započinjanja odgovarajućeg liječenja.

Literatura

- [1] Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine* 1961;40: 1–30.
- [2] Mert A, Ozaras R, Tabak F, et al. Fever of unknown origin: a review of 20 patients with Adult-onset Still's disease. *Clin Rheum* 2003;22:89–93.
- [3] Bywaters EGL. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 1971;30:121–133.
- [4] Chen DY, Lan JL, Hsieh TY, Chen YH. Clinical manifestations, disease course and complications of adult-onset Still's disease in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2004;103:844–852.
- [5] Ohta A, Yamaguchi M, Kaneoka H, Nagayoshi T, Hiida M. Adult Still's disease: Review of 228 cases from the literature. *J Rheumatol* 1987;14:1139–1146.
- [6] Masson CH, Le Loet X, Liote F, et al. Comparative study of 6 types of criteria in adult Still's disease. *J Rheumatol* 1996;23:495–497.
- [7] Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992;19:424–430.
- [8] Kadar J, Petrovicz E. Adult onset Still's disease. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2004;18:663–676.
- [9] Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, et al. Adult Still's disease: Manifestation, disease course and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991;70:118–136.
- [10] Al-Arfaj AS, Al-Saleh S. Adult onset Still's disease in Saudi Arabia. *Clin Rheumatol* 2001;20:197–200.
- [11] Choi JH, Suh CH, Lee YM, et al. Serum cytokine profiles in patients with adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2003;30:2422–2427.
- [12] Akritidis N, Giannakakis I, Giouglis T. Ferritin levels and response to treatment in patients with adult Still's disease. *J Rheumatol* 1996;23:201–202.
- [13] Schwarz-Eywill M, Heilig B, Bauer H, Breitbart A, Pezzuto A. Evaluation of serum ferritin as a marker for adult Still's disease activity. *Ann Rheum Dis* 1992;51:683–685.