

BOALA STILL A ADULTULUI

Prof Cristian Băicuș
Medicină internă Colentina
(Feb 2022)

- Still: Artrita juvenilă – forma sistemică
 - poliartrită +
 - febră, limfadenopatie, rash, neutrofilie
 - seronegativă (fără FR, ac antiCCP)

→ boala Still a adultului

- Adult tânăr
- Febră de origine necunoscută ($\geq 39^{\circ}\text{C}$).
 - Febră cotidiană (seara), cu afebrilitate între (spre deosebire de cea de origine infecțioasă);
 - uneori și dimineața (febră cotidiană dublă) – malarie, Kawasaki, endocardită dreaptă cu gono/meningococ, TBC miliară
 - Nu se normalizează între vârfuri – sdr. de activare macrofagică (SAM)
 - Multiple investigații, antibiotice.
- Erupții, artrite,

2 forme clinice

1. Forma sistemică
2. Forma articulară cronică

Manifestation	Frequency (%)
Arthralgias	98–100
Fever (>39°C)	83–100
Myalgias	84–98
Arthritis	88–94
Sore throat	50–92
Rash	87–90
Weight loss (>10%)	19–76
Lymphadenopathy	48–74
Splenomegaly	45–55
Pleuritis	23–53
Abdominal pain	9–48
Hepatomegaly	29–44
Pericarditis	24–37
Pneumonitis	9–31

- Rash

- Culoarea somonului
- Evanescent
- Macular sau maculopapular
- Nepruriginos
- Membre, trunchi
- Fen Koebner: rashul indus de frecarea pielii; la cald (prosop încălzit)

- Artrita

- Poate fi pusă în umbră de fenomenele sistemice
- Poliartrită, articulații mari și mici
- 20-25%: artrită distructivă
- Cei cu artrită cronică: mai puțină febră, feritina mai mică




DermNet™
All about the skin



A close-up photograph of human skin showing several irregular, red, and inflamed patches. The patches vary in size and intensity, with some appearing as bright red, almost raw-looking areas, while others are more faded or pinkish. The surrounding skin has a normal, slightly textured appearance. The lighting is somewhat dim, highlighting the texture of the skin and the irregular shapes of the lesions.

Te Whatu Ora
Health New Zealand

laborator

- Nu există test diagnostic: **diagnostic de excludere (infecție, cancer)**

Laboratory Test	Frequency (%)
Elevated erythrocyte sedimentation rate (>50)	96–100
Elevated C-reactive protein (often >10× upper limit of normal)	90–100
Leukocytosis (range 12–40,000/mm³)	71–97
Anemia	59–92
Neutrophils (≥80%)	55–88
Hypoalbuminemia	44–85
Elevated hepatic enzymes	35–85
Thrombocytosis	52–62
Ferritin >1000 ng/mL	40–70
Positive antinuclear antibodies	0–11 (should be negative)
Positive rheumatoid factor	2–8 (usually negative)

De exclus:

- Infecții (EBV)
- Cancere (limfom)
- Alte colagenoze (vasculită, LES)
- Sdr Sweet (dermatoza acuta febrila neutrofilica)
- Sdr Schnitzler (urticarie + component monoclonal + febra)
- (alte) Boli autoinflamatorii
- Reacții la medicamente

Criteriile Yamaguchi

Majore

- Febră > 39°C pentru > 7zile
- Artralgii/artrită ≥ 2 săpt
- Rash caracteristic
- Leucocitoză (≥ 10,000/ μL cu ≥ 80% neutrofile)

Minore

- Durere faringiană
- Limfadenopatie
- Hepatomegalie sau splenomegalie
- Transaminaze mari
- FR sau ANA negative

**5,
cel puțin 2 majore**

tratament

- Formă ușoară de boală (febră, rash, artralгии):
 - AINS
 - Dacă boala nu este controlată în 2 săptăm: prednison în doză mică (0.5 mg/kgc)
- Formă moderată (febră mare, artrite, afectare organică ușoară):
 - Prednison 1mg/kgc
 - Metotrexat, dacă nu poate fi scăzut prednisonul fără reapariția manifestărilor
 - Nu există experiență cu celelalte DMARD

tratament

- Formă severă de boală (afectări organice amenințătoare de viață=necroză hepatică, tamponadă cardiacă, SAM, CID):
 - Metilprednisolon puls 1g/zi, 3-5 zile
 - Terapie biologică
- Formă rezistentă (amenințătoare de viață, sau manifestări în pofida a >20 mg/zi prednison +metotrexat sau alt DMARD)
 - Predomină manifestările reumatologice: antiTNFalfa
 - Predomină manifestările sistemice: anti IL1, IL6

Evoluție, prognostic

I. Auto-limitantă

- 6-9 luni
- Predictor: febra înaltă

II. Episoade de activitate

- O recurență la 10-136 luni
- Multiple recurențe, la 3-48 luni

III. Cronică

- Distrugerea articulară (șold)
- Predictor: poliartrită/articulații mari (șold, umăr), feritina mare

Evoluție, prognostic

Deces:

- Infecții
- Insuficiență hepatică
- ARDS
- Manif hematologice (SAM, PTT, CID)

Sdr de activare macrofagică

- 20% mortalitate
- Secundar (reactiv) – boală de colagen (Still, PR, LES)
- **Hemofagocitoză**
- Furtună citokinică, proliferare macrofagică, coagulopatie de consum
- Clinic: mimează episod de Still, dar cu febră continuă, hepatosplenomegalie, feritină f mare (deseori > 10,000 ng/ mL), fără artrită sau rash.
- + citopenii rapid progresive (cel puțin 2 linii) – fagocitoză de către macrofage în măduvă și sistemul reticulo-endotelial
- Trigliceride crescute, CID (→ ↓fibrinogen → VSH mic)
- ↗ receptorilor solubili pt IL2

Sdr de activare macrofagică

- Tratament:
 - Cortizon doze mari
 - Imunosupresoare (metotrexat), biologice (anti-IL1)
 - Ciclosporină, etoposid
- De căutat EBV, CMV, parvovirus

Limfohistiocitoza hemofagocitara (HLH)

- Sdr de activare excesivă imună, agresiv și amenințător de viață (UpToDate)
 - Furtuna citokinica
 - Sdr hiperimun
 - Sdr de activare macrofagică
 - Copii < 18 luni
- } COVID-19
boli reumatologice (b Still)
genetic (primar)

1. Limfohistiocitoza hemofagocitara primara (familiala) – defect genetic al citotoxicității limfocitare
2. Sdr de activare macrofagica – boala autoimuna de fond
3. Limfohistiocitoza hemofagocitara secundara – asociata cu infectii (EBV, etc), neoplazii (limfom), imunodeficiente etc.

Boala de fond
(colagenoza,
limfom)

EBV, CMV

SAM/HLH

fiziopatologie

- **Macrofagele:** activate, secretă cantități mult crescute de citokine
- **Limfocitele NK și citotoxice:** nu mai reușesc să elimine macrofagele activate (funcția citotoxică afectată)
- **Hemofagocitoza** (nici nu ajunge, nici nu este absolut necesară pentru diagnostic)
- **Furtuna citokinică** (macrofage, LT citotoxice și NK)
 - IFN γ , TNF-alfa, IL-6, 10, 12, (16, 18), receptor solubil pt IL-2 (CD 25)
 - Insuficiență multiorganică, deces
- **Factori declanșatori:**
 - Infecții (și în cele genetice, și în cele sporadice): EBV

Factori declanșatori

- Infecții **virale** – **62% herpetice (43% EBV)**, 9% CMV, hep A, parvo B19, gripă, HIV
- Infecții bacteriene 9% (38% TBC, 80% extrapulmonară); ricketsii, stafilococ, Escherichia
- Paraziți și fungi: histoplasma, leishmania, plasmodium, toxoplasma (istoric călătorie)
- Medicamente
- Vaccinare, chirurgie (splenectomie, cardiacă, colectomie, rezecție hepatică, post-partum), arsuri severe

Factori predispozanti

- Neoplazii hematologice (limfoame)
 - 1% neoplazii hematologice, 20% anumite limfoame LB (intravasculare) sau T
- Infecții virale pe fond de imunosupresie (neoplazie, chimio-)
 - Limfoame T: EBV / Castleman multicentric: HIV, HHV-8
- 30 boli autoimune sistemice/ de organ
 - **LES, Still**
 - AR, vasculite, boli intestinale inflamatorii
 - Trigger: infecții, medicamente
- SIDA – trigger: infecții oportunistice, inițierea trat

clinica

- Febră
- Hepatosplenomegalie
- Citopenii

- Macrofage activate în organele hematopoietice (măduvă, ganglioni, ficat, splină)

Panel 2: Diagnostic features of haemophagocytic lymphohistiocytosis*

Epidemiological features

- Family history of haemophagocytic lymphohistiocytosis
- History of severe or recurrent Epstein-Barr virus infection
- Fever after travel abroad
- Patients from southeast Asia

Clinical findings

- High, persistent fever ($>38.5^{\circ}\text{C}$)
- Peripheral adenopathies
- Hepatomegaly
- Splenomegaly
- Skin rashes
- Panniculitic-like cutaneous nodules
- Multiple involvement of internal organs

Laboratory abnormalities

- Severe bicytopenia or pancytopenia
- Increased liver tests (phosphatase alkaline and transaminases)
- Increased lactate dehydrogenase concentration
- Hypertriglyceridaemia
- Hyperferritinaemia
- Hyponatraemia
- Hypofibrinogenaemia
- Disseminated intravascular coagulopathy
- High soluble CD25 or CD163 concentrations

Histopathological findings

- Haemophagocytosis in bone marrow
- Haemophagocytosis in reticuloendothelial organs

*The more features of different subsets the patient presents, the greater the probability of a diagnosis of haemophagocytic lymphohistiocytosis.

Table 1. Diagnostic guidelines for HLH

Guidelines

The diagnosis of HLH requires a molecular diagnosis consistent with HLH or 5 of 8 of the below criteria

1. Fever
2. Splenomegaly
3. Cytopenias affecting ≥ 2 lineages
 - a. Hemoglobin < 9 g/dL
 - b. Platelets $< 100 \times 10^9/\text{L}$
 - c. Neutrophils $< 1.0 \times 10^9/\text{L}$
4. Hypertriglyceridemia and/or hypofibrinogenemia
 - a. Triglycerides ≥ 265 mg/dL
 - b. Fibrinogen ≤ 150 mg/dL
5. Hemophagocytosis in bone marrow, spleen, or lymph nodes
6. Low or absent NK cell activity (nu e folositor la adulti)
7. Ferritin ≥ 500 $\mu\text{g}/\text{L}$
8. sCD25 (ie, sIL2R) ≥ 2400 U/mL

Score


Known underlying immunodepression	---Select ---
Maximal Temperature (C)	---Select ---
Hepatomegaly	---Select ---
Splenomegaly	---Select ---
Lower Hemoglobin level	---Select ---
Lower Leucocytes count	---Select ---

Search results

Save

Email

Send to

Display options 

> Rom J Intern Med. 2021 Sep 6. doi: 10.2478/rjim-2021-0035. Online ahead of print.

Hyper-inflammation after COVID-19 mRNA vaccination: at the crossroads of multisystem inflammatory disease and adult-onset Still's disease. Does terminology matter?

Cristian Baicus ¹, Caterina Delcea ¹, Larisa Pinte ¹, Gheorghe Andrei Dan ¹

Affiliations + expand

PMID: 34487678 DOI: 10.2478/rjim-2021-0035

Free article

FULL TEXT LINKS



ACTIONS

“ Cite

☆ Favorites

SHARE



- 13 zile după vaccinare
- Criteriile pentru sdr multisitemic inflamator:
- Febră, durere faringiană, mialgii, miocardită, afectare hepatică, rash maculo-papular, diaree, hipotensiune și inflamație (PCT=33ng/ml, NL=26000/mm³, PCR=210mg%)

Caz clinic: Boala Still a adultului complicată cu MAS/HLH

Pacientă 35 ani

Spitalul de boli infectioase Bacau

Date inițiale

- Femeie, 35 ani
- Febră $>39^{\circ}\text{C}$, de tip cotidian
- Rash evanescent macular, culoare somon
- Artralgii/artrite + adenopatii multiple
- Leucocitoză, PCR=200, feritina=16.000 ng/ml
- Diagnostic: Boala Still a adultului (criterii Yamaguchi/Fautrel)

Complicație: MAS/HLH

- Febră continuă, fără perioade afebrile
- Feritină extrem de crescută (>7000–10.000 ng/mL – **180.000** ng/mL)
- Citopenii multiple (anemie, trombocitopenie)
- Fibrinogen scăzut (80 mg%)
- Coagulopatie severă, D-dimeri ↑ (>20)
- Insuficiență multiorganică (renală, hepatică, cardiacă)

Tratament administrat

- Corticosteroizi: Solu-Medrol pulsuri, dexametazonă
- Anakinra (anti-IL1) – eficiență parțială, nefrotoxicitate
- Ciclosporină A – întreruptă (nefro/hepatotoxicitate)
- Etoposid – aplazie medulară severă – 2 săptămâni
- IVIG ca adjuvant; plasmafereză
- Antibiotice, antifungice, profilaxie TMP-SMX, aciclovir
- Suport: transfuzie, dializă, tratament coagulopatie

- Febra cotidiană Still → Febră continuă în MAS/HLH
- Leucocitoză → citopenie (bi, pan)
- Feritina = marker sensibil și prognostic
- Terapia multimodală are risc major de toxicitate
- Complicații severe: AKI, coagulopatie, insuficiență cardiacă
- MAS/HLH = complicație potențial letală, necesită management specializat

Întrebări

1. Care este markerul biologic cel mai sugestiv pentru MAS/HLH?
2. Ce criterii de diagnostic se folosesc în Boala Still? În HLH?
3. Ce complicații majore pot apărea după etoposid?
4. Care este rolul transplantului hematopoietic la MAS/HLH refractar?

Algoritm diagnostic: Febră → Still → MAS/HLH

Pacient adult cu febră >39°C

Febră cotidiană, cu perioade afebrile
→ Boala Still a adultului

Febră continuă, fără perioade afebrile
→ MAS/HLH (complicație severă)

Markeri de diferențiere:

- Still: neutrofilie, rash, artrite, feritină ↑
- MAS/HLH: citopenii, feritină >10.000, fibrinogen ↓, VSH mic

History and Physical Exam

(Family history of similar symptoms, fever >7 days, splenomegaly, recent infection, malignancy, rheumatologic disorder, IBD, or immunosuppression)

Yes ↓ Clinical suspicion for HLH?

Laboratory Evaluation

(CBC, BMP, LFTs, ferritin, fibrinogen, fasting triglycerides, sCD25, PT, aPTT, LDH, albumin)

Yes ↓ Lab work consistent with HLH

Pathologic and Genetic Evaluation

(Bone marrow biopsy and genetic testing for known HLH mutations)

*Note: Absence of hemophagocytosis does not rule out HLH

Trigger known? Yes → No → Additional Evaluation
(Bacterial and viral studies, CXR, PET-CT, ANA, peripheral flow cytometry)

Rheumatologic Disorder

Immunosuppression
(steroids + disease-specific treatment)

Malignancy

Disease-specific treatment, using etoposide as part of chemotherapy regimen if appropriate

Infection

Antimicrobials

Familial

HLH-94 protocol with the following exceptions:
• replacement of cyclosporine with tacrolimus
• IT-chemotherapy only when evidence of CNS involvement

Idiopathic

Refractory → HLH-94 protocol with exceptions stated above → Refractory or relapsed → All familial, refractory or relapsed

Allogeneic stem cell transplant