

# **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.
- Eruptii, artrite,

## 2 forme clinice

1. Forma sistemică
2. Forma articulară cronică

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

# laborator

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

<b>Laboratory Test</b>	<b>Frequency (%)</b>
<b>Elevated erythrocyte sedimentation rate (&gt;50)</b>	96–100
<b>Elevated C-reactive protein (often &gt;10× upper limit of normal)</b>	90–100
<b>Leukocytosis (range 12–40,000/mm<sup>3</sup>)</b>	71–97
<b>Anemia</b>	59–92
<b>Neutrophils (≥80%)</b>	55–88
<b>Hypoalbuminemia</b>	44–85
<b>Elevated hepatic enzymes</b>	35–85
<b>Thrombocytosis</b>	52–62
<b>Ferritin &gt; 1000 ng/mL</b>	40–70
<b>Positive antinuclear antibodies</b>	0–11 (should be negative)
<b>Positive rheumatoid factor</b>	2–8 (usually negative)

## De exclus:

- Infecții (EBV)
- Cancere (limfom)
- Alte colagenoze (vasculită, LES)
- Sdr Sweet
- Sdr Schnitzler
- 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

# 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
  - Metotrexate, 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, TTP, 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.

# 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  $\gamma$ , 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 (intravascular) 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 (maduvă, 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  $\geq 2$  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  $\geq 265$  mg/dL
  - b. Fibrinogen  $\leq 150$  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  $\geq 500$   $\mu\text{g}/\text{L}$
8. sCD25 (ie, sIL2R)  $\geq 2400$  U/mL



baicus AND delcea



Search

Advanced

User Guide

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 <sup>1</sup>, Caterina Delcea <sup>1</sup>, Larisa Pinte <sup>1</sup>, Gheorghe Andrei Dan <sup>1</sup>

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 sds multisitemic inflamator:
- Febră, durere faringiană, mialgii, miocardită, afectare hepatică, rash maculo-papular, diaree, hipotensiune și inflamație (PCT=33ng/ml)



