

Morbo di Still dell'adulto e sindrome di Tako-Tsubo

Susanna Cozzio¹, Dimitri Peterlana¹, Roberto Bonmassari², Angela Zappaterra³, Walter Spagnoli⁴

Abstract

Here we describe the case of a 68-year-old Italian female who was admitted in our hospital for the occurrence of arthralgia, abdominal pain and general discomfort. The clinical picture was complicated by recurrent febrile episodes up to 40°C associated with skin rash and cardio-respiratory failure with ECG ischemic alteration, TnT-troponin elevation and an ipo-kinetic alteration of the apex at the echocardiogram examination. After an intensive workup, the diagnosis of an adult Still's disease was formulated according to the classification criteria. Moreover, the patient underwent coronarographic study and cardiac MR that, collectively, supported the diagnosis of Tako-Tsubo syndrome. The patient was treated with steroid obtaining the remission of the disease. Myocardial injury with adult Still's disease was been rarely reported. In our case we observed for the first time, to our knowledge, a case of adult Still's disease complicated by a Tako-Tsubo syndrome.

Keywords: Fever of Unknown Origin (FUO); Adult-onset Still's disease; Tako-Tsubo syndrome
Adult Still's disease and Tako-Tsubo syndrome
CMI 2012; 6(4): 135-139

- ¹ Dirigente Medico Unità Operativa Medicina Interna, Ospedale Santa Chiara, Trento
² Direttore Unità Operativa Cardiologia, Ospedale Santa Chiara, Trento
³ Medico in formazione specialistica in Medicina Interna Università degli Studi di Verona, Unità Operativa Medicina Interna, Ospedale Santa Chiara, Trento
⁴ Direttore Unità Operativa Medicina Interna, Ospedale Santa Chiara, Trento

INTRODUZIONE

Il termine “febbre di origine sconosciuta” o “febbre da causa ignota” (*Fever of Unknown Origin*, FUO) fu introdotto da Petersdorf e Beeson nel 1961 per indicare:

- una febbre con temperatura superiore ai 38,3°C riscontrata in più occasioni;
- una durata della febbre superiore a tre settimane;
- l'impossibilità di formulare una diagnosi dopo una settimana di accertamenti in un paziente ricoverato.

Formulare una diagnosi corretta richiede un iter clinico-strumentale spesso lungo e complesso. Fra le cause responsabili vanno annoverate le infezioni di varia natura, le neoplasie, le patologie autoimmuni, alcune malattie ereditarie e dismetaboliche e le alterazioni della termoregolazione [1]. Il morbo di Still dell'adulto è una malattia infiammatoria sistemica che spesso esordisce come

una FUO e un corollario di segni e sintomi aspecifici; non esistono test di laboratorio né strumentali patognomonici e la diagnosi viene posta in accordo con i criteri classificativi di diagnosi e solo dopo aver escluso le altre cause di febbre.

Perché descriviamo questo caso

Il caso clinico descritto focalizza l'attenzione sulla malattia di Still dell'adulto, diagnosi spesso difficile sia per il medico internista sia per il reumatologo, e possibile solo dopo un adeguato percorso di diagnosi differenziale. L'interessamento cardiaco nella malattia di Still è raro e l'associazione tra la sindrome di Tako-Tsubo, entità cardiologica di recente definizione, e il morbo di Still non è stata mai descritta

Corresponding author
Dott.ssa Susanna Cozzio
Dirigente Medico
Unità Operativa
Medicina Interna
Ospedale Santa Chiara –
Largo Medaglie d'Oro 1
38122 Trento
Tel. reparto 0461 903960
Tel. casa 0461 925251
Cell: 328 8730707

Disclosure
Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria in merito ai temi trattati nel presente articolo

Parametro	Valore	Range di normalità
Hb	14 g/dl	12-16 g/dl
Ht	40%	35-48%
GB	6.000/mm ³	4.100-10.000/mm ³
PTL	130.000/mm ³	150.000-400.000/mm ³
PCR	51 mg/l	< 6 mg/l
Amilasi pancreatica	165 U/l	8-53 U/l
AST	30 U/l	5-40 U/l
ALT	24 U/l	5-40 U/l
LDH	1.582 U/l	87-241 U/l
Ferritina	> 2.000 ng/ml	8-140 ng/ml

Tabella I. Parametri biumorali più significativi

ALT = alanina transaminasi;
AST = aspartato transaminasi;
GB = globuli bianchi;
Hb = emoglobina;
Ht = ematocrito;
LDH = lattico deidrogenasi;
PCR = proteina C reattiva;
PTL = piastrine

In letteratura è raramente riportato un interessamento cardiaco in corso di morbo di Still dell'adulto; nei casi descritti il coinvolgimento miocardico si può manifestare come processo mio-pericarditico o come un danno miocardico su base microangiopatica [2].

Nell'ultimo decennio sono accresciuti l'interesse e la consapevolezza verso una nuova entità sindromica di interessamento cardiaco denominata sindrome di Tako-Tsubo o *Apical Ballooning syndrome* (ABS). Questa cardiomiopatia reversibile si manifesta con un quadro clinico, elettrocardiografico e laboratoristico indistinguibile da una sindrome coronarica acuta e tipicamente viene innescata da situazioni di stress psicofisico di varia natura. Descriviamo un caso di morbo di Still dell'adulto associato a una sindrome di Tako-Tsubo.

DESCRIZIONE DEL CASO

Una donna di 68 anni viene inviata dal medico di medicina generale al nostro ospedale per comparsa da circa due mesi di astenia, dolore addominale ricorrente, inappetenza, alcuni episodi di febbre elevata e diarrea. Tre mesi prima del ricovero si era manifestata la comparsa di artralgie diffuse, ancora presenti, per cui era stata formulata diagnosi di probabile artrite reumatoide sieronegativa con esordio senile e consigliata terapia con idrossiclorochina subito sospesa per comparsa di eruzione cutanea e metilprednisone assunto dalla paziente in modo discontinuo e sospeso dieci giorni prima del ricovero. All'ingresso si presentava in buone condizioni generali con esame obiettivo sostanzialmente normale; in particolare non vi erano segni di flogosi articolare né febbre.

Gli esami ematochimici più significativi sono mostrati in Tabella I.

Dato il netto incremento della lattico deidrogenasi (LDH) e della ferritina sierica veniva posto il sospetto di febbre sistemica in patologia linfoproliferativa. Alla TC addome erano riconoscibili alcuni linfonodi in sede para-aortica sinistra e nel ventaglio mesenteriale, lungo gli assi iliaci comuni di cui i maggiori di circa 1,9 cm. La TC PET rilevava una diffusa linfadenopatia aspecifica in tutte le stazioni linfonodali. La biopsia linfonodale non veniva eseguita per difficoltà nell'individuare ecograficamente linfonodi nelle stazioni superficiali. La biopsia osteomidollare risultava nei limiti. La paziente durante la degenza presentava puntate febbrili fino a 40°C accompagnate da rash cutaneo evanescente al tronco e profonda astenia, per cui veniva posta in terapia antibiotica inizialmente con ceftriaxone e in seguito con meropenem. In tali occasioni gli esami ematochimici eseguiti, comprensivi di emocolture, urocolture e sierologia per autoimmunità, risultavano sempre nella norma. All'emocromo i globuli bianchi erano fra 2.500 e 5.000/mm³ con modica linfopenia alla formula leucocitaria e la PCR risultava solo modestamente elevata. In occasione di un rialzo febbrile la paziente manifestava edema polmonare acuto accompagnato da severo broncospasmo e dolore toracico, per il quale si rendeva necessario somministrare ossigenoterapia, furosemide e corticosteroidi per via sistemica. Veniva documentato, inoltre, il rialzo della troponina TnT-hs (289; vn < 14 pg/ml) con comparsa all'ECG di onde T negative diffuse, QTc nella norma (Figura 1).

L'ecocardiogramma eseguito in urgenza evidenziava un quadro di ipo-acinesia dell'apice con aspetto globoso (aspetto *Tako-Tsubo-like*) associato a moderata depressione della funzione sistolica globale. In seguito si eseguiva una risonanza magnetica cardiaca (Figura 2) che permetteva di escludere una miocardite; la coronarografia eseguita a completamento diagnostico escludeva stenosi coronariche emodinamicamente significative confermando quindi l'ipotesi di sindrome Tako-Tsubo.

Alla luce della risposta clinica alla terapia steroidea, della aspecificità delle indagini sierologiche e strumentali e sulla base dei criteri diagnostici della letteratura veniva formulata diagnosi di morbo di Still dell'adulto. La paziente veniva posta in terapia steroidea con prednisone al dosaggio di 1 mg/kg/die per 7 giorni e in seguito a sca-

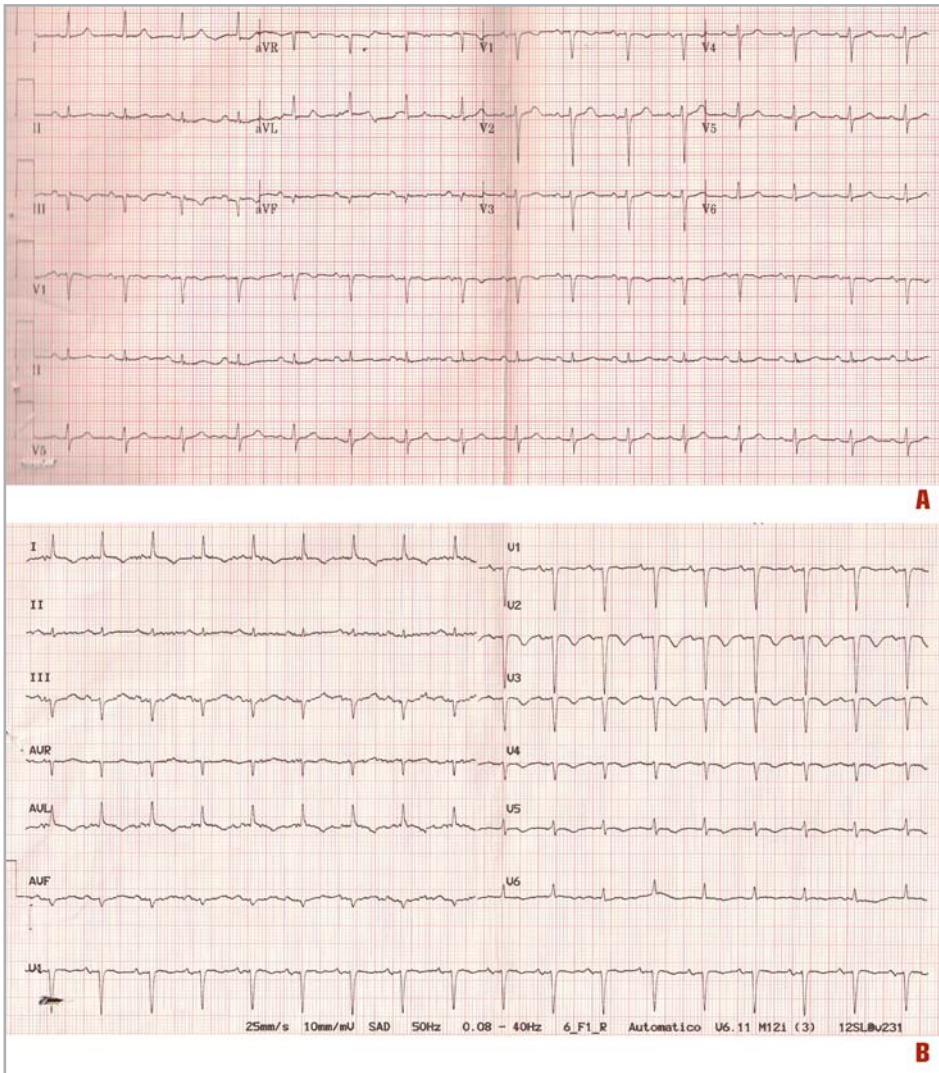


Figura 1. A: ECG all'ingresso. B: ECG durante dolore toracico, con comparsa di onde T negative in sede anterolaterale

lare con sospensione completa dopo 3 mesi. Si osservava un netto e rapido miglioramento del quadro clinico con recupero ottimale della cenestesi. A distanza di sei mesi dal ricovero la paziente rimaneva asintomatica e in compenso emodinamico. Nel corso del follow-up si raggiungeva una completa normalizzazione di LDH e ferritina. L'ECG e l'ecocardiogramma documentavano, rispettivamente, normalizzazione della ripolarizzazione ventricolare, della funzione sistolica globale e della cinetica ventricolare sinistra.

DISCUSSIONE

Il morbo di Still dell'adulto è una malattia infiammatoria sistemica a eziologia sconosciuta, caratterizzata da febbre, tipico rash cutaneo e coinvolgimento multi-organo [3,4]. Nel caso da noi descritto è stata for-



Figura 2. RMN cardiaca – dilatazione apicale del ventricolo sinistro

mulata la diagnosi di morbo di Still dell'adulto in accordo con i criteri diagnostici di Fautrel e Yamaguchi, dopo aver escluso la

Criteri maggiori	Criteri minori	Criteri di esclusione
<ul style="list-style-type: none"> • Artralgie > 2 settimane • Febbre > 39°C, intermittente per più di 1 settimana • Eruzione cutanea tipica (macula papulare, non pruriginosa) • Leucocitosi > 10.000/mm³ (> 80% neutrofil) 	<ul style="list-style-type: none"> • Faringodinia • Linfoadenopatia/splenomegalia • Alterazione degli indici di citolisi epatica • FR e ANA negativi 	<ul style="list-style-type: none"> • Infezione/sepsi • Infezione da EBV • Neoplasie • Malattie infiammatorie

Tabella II. Criteri di classificazione proposti da Yamaguchi [5] per il morbo di Still dell'adulto: prevedono la presenza di 5 criteri per porre diagnosi di morbo di Still, di cui 2 devono essere criteri maggiori

ANA = anticorpi anti-nucleo;
EBV = virus di Epstein-Barr;
FR = fattore reumatoide

patologia autoimmune, neoplastica e infettiva [5,6] (Tabelle II e III).

La peculiarità di questo caso è che, in coincidenza a una fase di acuzie con picco febbrile importante, la paziente ha manifestato un quadro di insufficienza cardio-respiratoria accompagnata da dolore toracico, modificazioni elettrocardiografiche di tipo ischemico, movimento troponinico e alterazioni ecocardiografiche con discinesia apicale.

Criteri maggiori	Criteri minori
<ul style="list-style-type: none"> • Artralgie • Febbre > 39°C • Eruzione cutanea transitoria • Ferritina glicosilata < 20% • Neutrofil > 80% • Faringodinia 	<ul style="list-style-type: none"> • Eruzione maculopapulare • Leucocitosi > 10.000/mm³

Tabella III. Criteri di classificazione proposti da Fautrel e colleghi [6] per il morbo di Still dell'adulto. Per la diagnosi di morbo di Still sono necessari almeno 4 o più criteri maggiori o 3 maggiori + 2 minori

L'interessamento cardiaco in corso di Still è raro nell'adulto e ritenuto secondario a un danno di tipo miocarditico e/o microangiopatico. Nei pochi casi fino ad ora descritti in letteratura, la disfunzione cardiaca è caratterizzata da un'ipocinesia ventricolare diffusa dimostrata sia allo studio coronarografico sia allo studio scintigrafico.

Nel lavoro di Ueda e colleghi [7], in particolare, era stato possibile documentare alla biopsia miocardica un infiltrato infiammatorio interstiziale come possibile causa della disfunzione che regrediva dopo terapia antinfiammatoria/immunosoppressiva.

Nel caso da noi descritto la disfunzione ventricolare era correlata a un interessamento della porzione apicale del ventricolo sinistro come documentato sia all'ecocardiogramma sia allo studio emodinamico. Inoltre, mediante RMN cardiaca venivano escluse alterazioni del miocardio sia di tipo ischemico sia miocarditico, mentre si confermavano le alterazioni settoriali della cinetica ventricolare permettendo di porre diagnosi di sindrome di Tako-Tsubo. La sindrome di Tako-Tsubo, nota anche come *Apical Ballooning Syndrome*, è un'entità di recente definizione caratterizzata da disfunzione ventricolare con caratteristiche cliniche simili alla sindrome coronarica acuta; essa è spesso precipitata da eventi "stressanti" sia di natura psichica, sia soprattutto fisica e tipicamente è transitoria e con buona prognosi [8-10].

Diversi meccanismi patogenetici sono stati proposti, fra cui lo spasmo coronarico e lo *stunning* miocardico catecolamino-indotto. Nel nostro caso, la comparsa della disfunzione miocardica di tipo Tako-Tsubo coincideva con l'aggravamento clinico; è pertanto ipotizzabile che la tempesta citochinica proinfiammatoria che sostiene il morbo di Still possa essere un fattore di danno vascolare/endoteliale a livello cardiaco che, nei soggetti predisposti, si estrinseca nella sindrome di Tako-Tsubo.

Riteniamo possibile che i casi riportati in letteratura di interessamento cardiaco in corso di morbo di Still, in epoca antecedente l'introduzione della risonanza magnetica cardiaca e la formulazione della sindrome di Tako-Tsubo, possano essere assimilati al caso da noi descritto.

Criteri diagnostici della Mayo Clinic per la sindrome di Tako-Tsubo

- *Ipo-acinesia o discinesia transitoria dei segmenti medi del ventricolo sinistro con o senza coinvolgimento dell'apice; le anomalie di motilità della parete si estendono oltre il territorio di irrorazione di una singola arteria coronarica; un innesco stressante è spesso ma non sempre presente*
- *Assenza di stenosi coronarica significativa e assenza di evidenza angiografica di rottura di placca acuta*
- *Comparsa di alterazioni ECG (sia sopraslivellamento ST sia inversione onda T) o modesto aumento della TnT*
- *Assenza di miocardite e feocromocitoma*

Punti chiave

- La febbre di origine sconosciuta (FUO) è un frequente motivo di accesso alle cure ospedaliere. Una rara causa di FUO è rappresentata dal morbo di Still dell'adulto
- La diagnosi di morbo di Still dell'adulto è spesso difficile e presuppone, dopo aver adeguatamente escluso altre cause, di soddisfare i criteri classificativi proposti dalla letteratura
- L'interessamento cardiaco in corso di morbo di Still, più frequente in età pediatrica, rappresenta un evento molto raro negli adulti e generalmente si manifesta sia come miocardite sia come pericardite
- La sindrome di Tako-Tsubo rappresenta una disfunzione ventricolare sinistra acuta, secondaria a ipo-acinesia transitoria dei segmenti medi del ventricolo sinistro, talvolta con coinvolgimento dell'apice, spesso precipitata da eventi stressanti
- Per porre diagnosi di sindrome di Tako-Tsubo è necessario escludere, oltre a una stenosi coronarica significativa, una miocardite
- Nel caso da noi descritto l'esecuzione di coronarografia e RMN cardiaca ha permesso di porre diagnosi di sindrome di Tako-Tsubo in corso di morbo di Still

BIBLIOGRAFIA

1. Gelfand J, Callahan M. Febbre di origine sconosciuta. In: Kasper DL, Braunwald E, Fanci AS, et al. Harrison, Principi di Medicina Interna, 16° edizione. Milano: McGraw Hill, 2005; 18: 137-42
2. Nishimagi E, Hirata S, Kawaguchi Y, et al. Myocardial dysfunction in a patient with adult-onset Still's disease (AOSD). *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 506-7
3. Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 1971; 30: 121-33
4. 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: 587-90
5. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992; 19: 424-30
6. Fautrel B, Zing E, Golmard JL, et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset Still disease. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 194-200
7. Ueda T, Mizushige K, Sakamoto S, et al. Adult Still's Disease with myocardial dysfunction induced by microangiopathy. *Jpn Circ J* 1997; 61: 75-7
8. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, et al. Apical ballooning syndrome or Tako-Tsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J* 2006; 27: 1523-9
9. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2008; 155: 408-17
10. Ako J, Sudhir K, Farouque HM, et al. Transient left ventricular dysfunction under severe stress: brain-heart relationship revisited. *Am J Med* 2006; 119: 10-7