

Verlauf und prognostische Parameter bei Still-Syndrom des Erwachsenen

Eigene Erfahrungen und Literaturübersicht

Hans-Georg Kraetsch[○], Astrid Rascu[○], Joachim Richard Kalden[○],
Bernhard Manger[○]

ZUSAMMENFASSUNG

□ **Patienten und Methode:** Wir berichten über zehn Patienten, bei denen während der Jahre 1987 bis 1995 die Diagnose Still-Syndrom des Erwachsenen (Adult Onset of Still's Disease, AOSD) gestellt wurde. Es werden klinische Symptomatik, Laborparameter und Krankheitsverläufe dargestellt und mit Literaturangaben sowie den 1992 von Yamagushi et al. erstellten Diagnosekriterien verglichen. Durch Analyse der Daten wurde nach eventuellen, für einen bestimmten Verlauf der Erkrankung prognostischen Parametern gesucht. Neun AOSD-Patienten wurden einer Nachuntersuchung (ein bis neun Jahre nach Diagnosestellung) in unserer Poliklinik unterzogen, von einem verstorbenen Patienten stand die Patientenakte zur Verfügung.

□ **Ergebnisse:** Ein Patient verstarb nach zehnmonatiger Krankheitsdauer an einem sekundären hämophagozytischen Syndrom, ein Patient zeigte einen chronischen, zwei einen chronisch-intermittierenden Verlauf, sechs Patienten einen selbstlimitierenden, weniger als zwölf Monate andauernden Verlauf mit Restitutio ad integrum. Alle Patienten erfüllten retrospektiv die Diagnosekriterien von Yamagushi et al. Bei unseren Patienten verlief die Krankheit seltener chronisch oder chronisch-intermittierend, als von anderen Untersuchern angegeben wurde (drei von zehn gegenüber bis zu 70%). Letal endete die Krankheit bei einem Patienten, der zum Zeitpunkt der Erkrankung mit 46 Jahren deutlich älter als die übrigen Patienten (24,9 Jahre) war. Er entwickelte kein Exanthem und keine Lymphadenopathie, allerdings ein sekundäres hämophagozytisches Syndrom mit exzessiver Hyperferritinämie.

□ **Schlußfolgerung:** Prognostische Parameter, die das Entstehen eines chronischen Verlaufs ankündigen, fanden sich nicht. Unsere Diagnosen ließen sich durch die Yamagushi-Diagnosekriterien bestätigen. Sie stellen ein hilfreiches Instrument für die Diagnose dieser Erkrankung dar.

Schlüsselwörter: AOSD · Prognosefaktoren · Verlauf · Outcome · Still-Syndrom des Erwachsenen · Literaturübersicht · Fallbericht

Med. Klin. 92 (1997), 705–711.

SUMMARY

Course and Prognostic Criteria of Adult Onset of Still's disease (AOSD). Own Experience and Review of the Literature

□ **Patients and Methods:** Ten patients with adult onset of Still's disease (AOSD) were examined one to nine years after the established diagnosis. Clinical symptoms, laboratory parameters and the outcome of the cases are presented and compared to international literature and to Yamagushi's in 1992 proposed diagnostic criteria. Nine patients were reexamined in our out-patient clinic. The

1971 beschrieb Bywaters 14 erwachsene Patienten mit Symptomen ähnlich denen einer juvenilen chronischen Polyarthrit, die früher als „Still's disease“ bezeichnet wurde [3]. International gilt daher heute die Bezeichnung „Adult Onset of Still's Disease“ (AOSD). Die Erkrankung ist weltweit verbreitet; vorwiegend sind junge Erwachsene zwischen 16 und 35 Jahren betroffen. Frauen und Männer erkranken zu gleichen Teilen, eine familiäre Häufung wurde bisher nicht festgestellt [8].

Die Ätiologie der Erkrankung ist unklar. Bei mehreren Patienten wurden Rubellaviren isoliert, in Einzelfällen Ebstein-Barr-, Zytomegalie-, Mumps-, Parainfluenza-, Koxsackievirus, Yersinia enterocolitica und Mycoplasma pneumoniae [10, 17, 18, 26]. Eine eindeutige infektiöse Ursache konnte jedoch bisher nicht bewiesen werden. Eine genetische Prädisposition wurde von mehreren Autoren beobachtet, einheitliche Daten existieren hierzu bis heute nicht [8].

Es sind sowohl selbstlimitierende, intermittierende als auch chronische bis hin zu tödlichen Verläufen beschrieben worden [7, 17]. Monozyklische Verläufe erstrecken sich in der Regel über einen Zeitraum von einem Jahr. Bei den intermittierenden Verläufen kommt es gelegentlich zu kompletten Remissionen, um dann wieder mit den typischen Symptomen zu exazerbieren, meistens weniger stark als zu Beginn der Erkrankung und über einen kürzeren Zeitraum als in der ersten Phase. Ungefähr 30 bis 50% der bekannten Fälle weisen einen chronischen Verlauf auf, etwa 25 bis 30% sind selbstlimitierend oder intermittierend [5]. Eine Schwangerschaft scheint die Erkrankungsaktivität im Gegensatz zu anderen entzündlichen rheumatischen Erkrankungen nicht zu beeinflussen [11]. Letale Verläufe sind selten. Bisher sind 29 letale Krankheitsver-

[○] Medizinische Klinik III mit Poliklinik (Direktor: Prof. Dr. J. R. Kalden) der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg.

Eingang des Manuskripts: 2. 6. 1997.

Annahme des Manuskripts: 4. 8. 1997.

ORIGINALARBEIT

läufe bei AOSD veröffentlicht worden. Häufigste Todesursachen waren hierbei Infektionen, Amyloidose oder Leberversagen [6]. Außerdem können ARDS, Herzversagen, Status epilepticus, DIC, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura und sekundäres hämophagozytisches Syndrom [4, 7, 10, 15] auftreten.

Die Diagnose AOSD ist eine Ausschlußdiagnose. Vor allem Infektionserkrankungen und Malignome sind von großer differentialdiagnostischer Bedeutung. Da sich für die Erkrankung keine spezifischen Befunde erheben lassen, bleibt letztlich immer eine gewisse diagnostische Unsicherheit. Yamagushi et al. unternahm 1992 den Versuch der Formulierung von Diagnosekriterien, gestützt auf eine Übersicht über 228 in der Literatur beschriebene Fälle [27]. Sie werden seither am häufigsten als Klassifikationskriterien verwendet (Tabelle 1).

Durch die vorliegende Untersuchung werden im wesentlichen drei Punkte beleuchtet: Zum einen wird der Krankheitsverlauf bei unseren Patienten beschrieben und mit Angaben in der Literatur verglichen, zum zweiten wird über mögliche Prognosekriterien berichtet, zum dritten soll die Übereinstimmung mit den von Yamagushi erstellten Diagnosekriterien anhand derjenigen Patienten unserer Klinik überprüft werden, bei denen zwischen 1987 und 1995 die klinische Ausschlußdiagnose AOSD gestellt wurde.

PATIENTEN UND METHODE

In den Jahren 1987 bis 1995 wurde im Patientengut unserer Klinik bei zehn Patienten ambulant oder im Rahmen eines stationären Aufenthalts die Diagnose AOSD gestellt. Es wurden klinische und laborchemische Daten dieser Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, im Verlauf und zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung ausgewertet. Der Nachbeobachtungszeitraum erstreckte sich über ein bis neun Jahre nach Diagnosestellung. Es wurde untersucht, welchen Verlauf die Erkrankung über einen längeren Zeitraum nahm und ob bestimmte klinische oder laborchemische Parameter während des Initialstadiums der Erkrankung einen Hinweis auf den späteren Verlauf geben können.

chart of one additional patient, who died 10 month after the initial symptoms was also available for data analysis. Retrospectively, it was investigated whether any parameters were predictive for a chronic or severe form of the disease.

□ **Results:** One patient died 10 month after the diagnosis was established due to a secondary haemophagozytic syndrome. One patient developed a chronic form of the disease, whereas 2 patients had a chronic-remitting form. Six patients presented a self-limiting, shorter than 12 month lasting course of AOSD with a restitutio ad integrum. All patients fulfilled the diagnostic criteria of Yamagushi et al. Three of 10 patients developed a chronic form of AOSD, compared to up to 70% of the patients reported by others. The patient who died was significantly older (46 years) than the average age (24,9 years) of all patients. Interestingly, he did not present Still's rash or lymphadenopathy, but rather developed a secondary hemophagocytic syndrome with an excessive hyperferritinaemia.

□ **Conclusion:** Predicting parameters for a chronic course of the disease could not be found. Each patient's diagnosis retrospectively could be confirmed using the Yamagushi's diagnostic criteria. Thus, these criteria appear helpful in the difficult diagnostic process of this disease.

Key Words: AOSD · Adult onset of Still's disease · Prognostic criteria · Course of disease · Outcome · Review of the literature · Case reports
Med. Klin. 92 (1997), 705-711.

ERGEBNISSE

Bei vier Patientinnen und sechs Patienten im Alter zwischen 16 und 46 Jahren wurde die Diagnose AOSD gestellt. Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Erkrankung war 24,9 Jahre. Alle Patienten klagten im Verlauf der Erkrankung über Arthralgien. Bei sieben Patienten waren diese schon zu Beginn der Erkrankung vorhanden. Bei sechs Patienten waren Arthritiden, zum Teil mit erosivem und polyarthritischem Cha-

rakter, feststellbar. Häufiges Symptom zu Beginn der Erkrankung war eine unspezifische exsudative Pharyngitis (8/10). Exantheme traten bei sieben Patienten auf. Fieber über 39 °C fand sich bei allen Patienten, in der Regel in Schüben auftretend. Acht Patienten litten an einer deutlichen Reduktion ihres Allgemeinzustandes mit einem Gewichtsverlust von mehr als 10% ihres ursprünglichen Körpergewichts. Periphere Lymphadenopathien bestanden bei sieben, Splenomegalie bei neun Patien-

Major-Kriterien	
1.	Fieber > 39 °C, Dauer 1 Woche oder länger
2.	Arthralgien über mindestens 2 Wochen Dauer
3.	Typisches Exanthem
4.	Leukozytose (> 10000/µl, > 80% Granulozyten)
Minor-Kriterien	
1.	Halsschmerzen
2.	Lymphadenopathie und/oder Splenomegalie
3.	Leberdysfunktion (Erhöhung der Transaminasen und/oder LDH nach Ausschluß hepatotoxischer Noxen einschließlich Medikamenten)
4.	Negative Rheumafaktoren und negative antinukleäre Antikörper
<i>Die Diagnose des adulten Still-Syndroms (AOSD) erfordert das Vorliegen von 5 oder mehr Kriterien, davon mindestens 2 aus der Major-Gruppe.</i>	
Ausschlußkriterien	
1.	Infektionen
2.	Malignome
3.	Entzündliche rheumatische Erkrankungen

Tabelle 1. Diagnosekriterien des Still-Syndroms des Erwachsenen (nach Yamagushi et al. [27]).

Patient Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Anzahl
Geschlecht	m	w	m	m	w	w	w	m	m	m	6m/4w
Alter zum Zeitpunkt der Diagnose	17	20	20	25	17	28	38	21	46	16	
Arthralgien	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10/10
Arthritis	+	+	-	+	+	+	-	+	-	-	6/10
Fieber > 39 °C	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10/10
Pharyngitis	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	8/10
Exanthem	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	7/10
Myalgien	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-	3/10
Gewichtsverlust	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	8/10
Lymphadenopathie	+	+	+	-	+	-	+	+	-	+	7/10
Splenomegalie	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	9/10
Abdominalschmerz	-	+	+	-	+	-	-	+	+	-	5/10
Hepatomegalie	+	+	-	+	-	-	+	+	+	-	6/10
Pleuritis	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	1/10
Perikarditis	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	1/10
Aszites	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	1/10
Pneumonitis	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	2/10
Verbrauchskoagulopathie	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	1/10
Haarausfall	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	2/10
Raynaud	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	2/10
Nachtschweiß	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+	5/10
Iridozyklitis	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	1/10
Amenorrhö	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	1/ 4
Zephalgien	-	+	+	-	-	+	-	-	+	+	5/10
Ataxie	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	1/10
Unspezifische Meningitis	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	1/10
Parosmie	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	1/10

Tabelle 2. Klinische Manifestationen der Patienten mit AOSD zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.

ten, bei fünf Patienten waren beide Symptome vorhanden. Die Hälfte der Patienten klagte über Bauchschmerzen, bei sechs trat eine Hepatomegalie auf. Nachtschweiß und Zephalgien fanden sich bei fünf Patienten. Bei einem Patienten bildete sich eine Polyserositis mit Perikarditis, Pleuritis und Aszitesbildung aus. Eine Patientin litt unter einer unspezifischen Meningitis und einer Parosmie, bei einem anderen Patienten fiel zu Beginn der Erkrankung ein ataktisches Gangbild auf, für das sich allerdings im Rahmen der weiteren Abklärung kein objektives Korrelat fand. Zwei Patienten hatten Haarausfall. Der Patient mit tödlichem Erkrankungsverlauf entwickelte nach mehreren Wochen eine Verbrauchskoagulopathie und verstarb an Multiorganversagen. Eine Übersicht über die klinische Symptomatik zum Zeitpunkt der Diagnosestellung unserer Patienten gibt Tabelle 2.

□ Laborchemische Veränderungen:

Bei allen Patienten waren die unspezifischen Entzündungsparameter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung deutlich erhöht. Bei sieben der zehn Patienten bestand eine Leukozytose und eine

Erhöhung des β_2 -Mikroglobulins. Rheumafaktoren und antinukleäre Antikörper waren in keinem der Fälle positiv. Bei dem Patienten mit der Polyserositis zeigten sich vorübergehend niedrigtitrig Autoantikörper gegen ds-DNA, Ro und La. Der Patient erfüllte jedoch zu keinem Zeitpunkt die Diagnosekriterien für einen systemischen Lupus erythematoses oder eine andere Autoimmunerkrankung. Eine Erhöhung der LDH und/oder der Leberenzyme bestand bei insgesamt sieben Patienten. Alle Patienten hatten eine Entzündungsanämie; unter 10 mg/dl sank der Hämoglobinwert allerdings nur bei zwei Patienten. Der später verstorbene Patient entwickelte im Verlauf der Erkrankung eine ausgeprägte Hyperferritinämie. Eine Zusammenfassung der Laborveränderungen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zeigt Tabelle 3.

Beim Vergleich mit den von Yamagushi et al. aufgestellten Diagnosekriterien boten alle Patienten mindestens fünf der acht Klassifikationskriterien, davon mindestens jeweils zwei aus der Major-Gruppe.

Alle neun Patienten fanden sich zu einer Nachuntersuchung ein. Der zeitli-

che Abstand zur Diagnosestellung ist aus Tabelle 4 ersichtlich. Bei drei Patienten bestanden noch Arthralgien, bei einem Patienten wurde eine postarthritische Arthrose festgestellt. Eine Patientin gab noch häufiger auftretende Arthralgien und eine weiterhin verminderte körperliche Belastbarkeit an. Bei dieser Patientin zeigten sich erneut eine erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, ein erhöhtes CRP sowie eine Thrombozytose bei jetzt normalem weißen Blutbild. Die weiteren durchgeführten Laborkontrollen wiesen keine Auffälligkeiten mehr auf.

VERLAUF

Ein Überblick über die verschiedenen Verlaufsformen der Erkrankung ist in Tabelle 4 enthalten. Der Beobachtungszeitraum der zehn AOSD-Patienten erstreckt sich über insgesamt zehn Jahre. Von unseren zehn in diesem Zeitraum betreuten Patienten verstarb einer nach einer Krankheitsdauer von insgesamt zehn Monaten. Bei diesem Patienten kam es nach einer mehrmonatigen Periode von rezidivierenden, therapieresistenten Fieberschüben bis zu 41 °C

ORIGINALARBEIT

Patient Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Anzahl
BKS > 30 mm n. W.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10/10
CRP ↑	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10/10
Leukozytose	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	8/10
β ₂ -Mikroglobulin ↑	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	7/10
Antinukleäre Antikörper	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0/10
Rheumafaktoren	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0/10
Hb-Wert < 10 mg/dl	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	2/10
Thrombozyten > 450000/μl	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	2/10
Ferritin > 1000 ng/ml	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	1/10
LDH ↑	+	-	-	+	-	-	+	+	+	-	5/10
GOT, GPT, G-GT ↑	-	-	-	+	+	-	+	+	+	+	6/10
Harnstoff, Kreatinin ↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0/10

Tabelle 3. Laborchemische Veränderungen der Patienten mit AOSD zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.

Patient Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	10
Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung (Jahre nach Diagnosestellung)	9	4	2	1	1	4	2	3	1
Arthralgien	+	-	-	-	-	+	-	+	-
postarthritische Arthrose	+	-	-	-	-	-	-	-	-
BKS ↑	-	-	-	-	-	+	-	-	-
CRP ↑	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Thrombozytose	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Outcome	I	R	R	R	R	I	R	C	R
Erkrankungsdauer insgesamt (in Jahren)	9	<1	<1	<1	<1	4	<1	3	<1

Tabelle 4. Klinische Manifestationen und Laborauffälligkeiten der Patienten mit AOSD zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung sowie Outcome und Krankheitsdauer insgesamt. (R = Restitutio ad integrum; I = intermittierender Verlauf; C = chronischer Verlauf.)

zur Ausbildung einer schweren Komplikation des AOSD, einem sekundären hämophagozytischen Syndrom mit exzessiver Hyperferritinämie. Trotz zunächst hochdosierter Cortisontherapie und im späteren Verlauf der Erkrankung maximaler Intensivtherapie entwickelte sich ein DIC-Syndrom; der Patient verstarb letztlich an Multiorganversagen. Es wurde an anderer Stelle über diesen Fall bereits ausführlich berichtet [28].

Von den übrigen neun AOSD-Patienten zeigten zwei einen als intermittierend zu bezeichnenden Verlauf (Krankheitsdauer insgesamt länger als zwölf Monate mit längeren beschwerdefreien Intervallen). Bei einem Patienten (Nr. 1), bei dem die Erstdiagnose 1987 gestellt wurde, kam es nach einem vierjährigen beschwerdefreien Intervall zu einem Schub mit Temperaturanstieg bis 39 °C, dem typischen Exanthem, Lymphadenopathie und arthritischen Be-

schwerden in den Metakarpal-, Metatarsal-, Knie- und Hüftgelenken. Radiologisch zeigten sich zunächst erosive und zystische Veränderungen (Abbildung 1). Im Labor fielen erneut massiv erhöhte unspezifische Entzündungsparameter auf. Nach Ausschluß eines infektiösen Geschehens sowie eines Malignoms wurde eine intramuskuläre Goldtherapie, begleitet von niedrigdosierten Steroiden und nichtsteroidalen Antiphlogistika eingeleitet, womit die Krankheitsaktivität innerhalb von einigen Wochen deutlich gelindert werden konnte. Der Patient benötigt allerdings bis heute nichtsteroidale Antirheumatika, und es soll wegen einer ausgeprägten postarthritischen Koxarthrose die Implantation einer Hüftgelenksendoprothese vorgenommen werden.

Eine andere Patientin (Nr. 6) wies in typischer Weise abendliche Fieberschübe bis 40 °C mit Arthralgien und Exanthem im Fieberschub auf, es bestanden

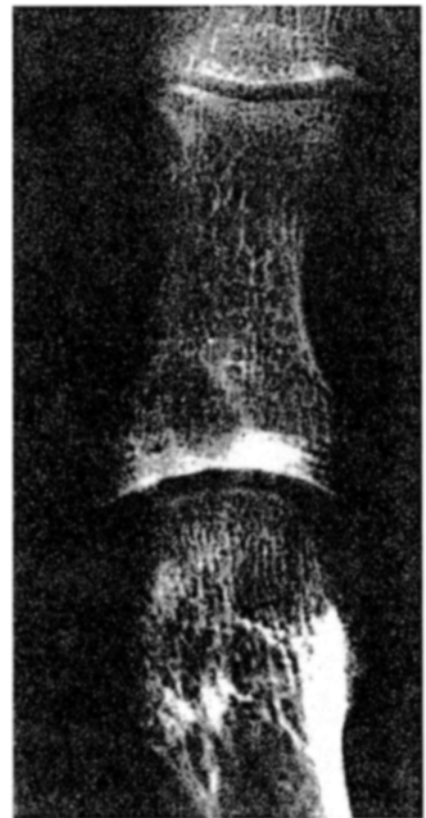


Abbildung 1. Erosionen und zystische Veränderungen der proximalen Interphalangealgelenke (Patient Nr. 1).

eine Halsentzündung, Lymphadenopathie und Splenomegalie sowie eine deutliche Leukozytose. Nach der üblichen Diagnostik erfolgte ein Therapieversuch mit nichtsteroidalen Antirheumatika und Steroiden, worauf die Beschwerden nach kurzer Zeit langsam abklangen. Etwa sechs Monate später folgte ein zweiter Schub der Erkrankung mit der bereits bekannten Symptomatik, der

Patienten	Nr. 1	Nr. 6	Nr. 8
Fieber > 39 °C	+	+	-
Still's rash	+	+	-
Lymphadenopathie	+	+	-
Splenomegalie	-	+	-
Arthralgien	+	+	+
Arthritis	+	-	-
BKS ↑	+	+	+
CRP ↑	+	+	+
Leukozytose	-	+	+
G-GT, AP ↑	-	+	+
LDH ↑	-	-	+
Monate / Jahre nach Diagnosestellung	4 J.	6 M.	2 M.

Tabelle 5. Klinische Symptomatik und Laborauffälligkeiten der Patienten mit chronischem und intermittierendem Verlauf während des Schubes oder der chronischen Phase.

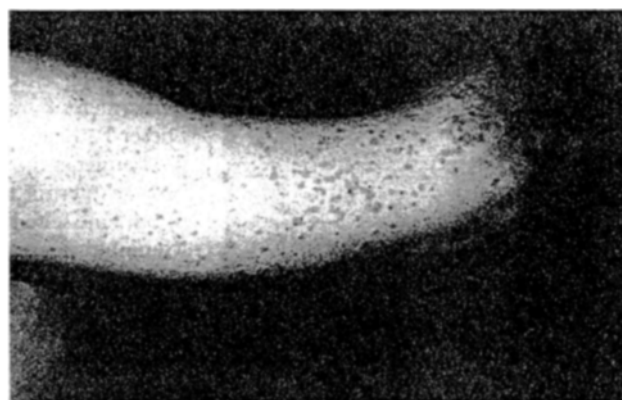


Abbildung 2. Typisches makulopapuläres Exanthem an der oberen Extremität (Patient Nr. 8).

nach Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika und einer erneuten kurzfristigen Steroidtherapie wieder sistierte. Insgesamt beträgt die Erkrankungsdauer bei dieser Patientin mittlerweile vier Jahre. Sie ist heute ohne antientzündliche Therapie nahezu beschwerdefrei, zeigte aber im Rahmen unserer Nachuntersuchung weiterhin erhöhte systemische Entzündungsparameter und gab eine anhaltend verminderte körperliche Belastbarkeit an. Häufiger auftretende Arthralgien werden mit nichtsteroidalen Antirheumatika behandelt.

Ein bei Diagnosestellung 22jähriger Patient (Nr. 8) entwickelte einen chronischen Verlauf. Er wurde zunächst zur Abklärung von rezidivierenden Fieberschüben, Gewichtsverlust und Nachtschweiß nach exsudativer Pharyngitis vorgestellt und zeigte nach ergebnisloser Diagnostik und probatorischer Therapieeinleitung mit Imipenem kurzfristig eine rasche Besserung. Nur wenige Wochen später mußte der Patient jedoch wegen erneut aufgetretenen starken Beschwerden stationär aufgenommen werden. Es bestand nun eine massive Hepatosplenomegalie, eine Polyserositis mit ausgeprägtem Perikarderguß und eine Polyarthritis mit erosiven Veränderungen der Fingergrundgelenke. Weitreichende Diagnostik einschließlich Knochenmark- und Leberbiopsie ergaben lediglich reaktive Veränderungen. Nach einem Therapieversuch mit Steroiden, die eine rasche Besserung der gesamten Symptomatik einschließlich der arthritischen Beschwerden erbrachten, wurde eine hochdosierte Cortisontherapie begonnen, die zum Abklin-

gen aller Beschwerden innerhalb kurzer Zeit führte. Im Anschluß daran wurde über mehrere Monate mit einer niedrigdosierten Steroidtherapie in Kombination mit nichtsteroidalen Antirheumatika behandelt. Die Cortisonmedikation wurde nach etwa einem halben Jahr abgebaut, nichtsteroidale Antirheumatika nimmt der Patient allerdings wegen gelegentlich auftretender Arthralgien bis heute bedarfsweise ein.

Bei den übrigen sechs Patienten kam es nach ausführlicher Differentialdiagnostik unter der üblichen Therapie innerhalb eines Jahres wieder zur völligen und bis heute anhaltenden Rückbildung des Beschwerdebildes.

Tabelle 5 gibt einen Überblick über die klinische Symptomatik und die Laborauffälligkeiten der Patienten mit chronischem und intermittierendem Verlauf in der chronischen Phase respektive im erneut aufgetretenen Schub.

DISKUSSION

Die Erkrankung befällt mehrere Organsysteme, wobei zu Beginn noch nicht alle Symptome in Erscheinung treten müssen. Gelegentlich vergehen Wochen oder Monate bis zur Manifestation des Vollbildes [7, 8, 16-19, 25]. Es sind vorwiegend junge Erwachsene betroffen, obwohl auch ältere Menschen an AOSD erkranken können [22]. Typisch für das AOSD ist das Auftreten von hohem Fieber (> 39 °C), in der Regel mit einer Fieberzacke gegen Abend oder nachts, worauf sich die Temperatur wieder normalisiert. In 20% der Fälle sinkt das Fieber allerdings nicht auf normale

Temperaturen [18]. Alle zehn Patienten boten dieses Symptom. Sieben unserer Patienten zeigten das charakteristische lachsrosafarbene, makuläre oder makulopapuläre Exanthem [8, 9]. Es tritt meist gleichzeitig mit den abendlichen Fieberspitzen auf. Betroffen sind vor allem der Stamm und die proximalen Extremitäten (Abbildung 2, Patient Nr. 8), gelegentlich aber auch das Gesicht [18]. Bei einem Drittel der Fälle jucken die Hauteffloreszenzen, so daß es leicht zu Verwechslungen mit einer Medikamentenallergie kommen kann. Der Hautauschlag tritt gelegentlich auch an Stellen mechanischer Irritation auf. Abbildung 3 zeigt dieses Koebner-Phänomen bei einem unserer Patienten (Nr. 1). Ein Viertel der Patienten in der Literatur [8] und zwei von unseren zehn Patienten beklagten Haarausfall. Arthralgien sind nahezu immer vorhanden. Alle zehn von uns behandelten Patienten gaben Arthralgien an. Die Intensität der Gelenksbeschwerden korreliert dabei oft mit zunehmendem Fieber. Nur 5% der Patienten zeigen in ihrem Krankheitsverlauf keine Gelenkbeteiligung [18]. Betroffen waren bei unseren Patienten sowohl große Gelenke, wie Hüft-, Knie- und Sprunggelenke, als auch kleine Gelenke, zum Beispiel Metakarpal- und Metatarsalgelenke. Gelegentlich bestehen mildere Gelenksbeschwerden, die durch andere, dramatischere klinische Probleme überdeckt werden. Das Muster des Gelenkbefalls ähnelt zum Teil dem der chronischen Polyarthritis, wobei jedoch auffallend häufig auch die distalen Interphalangealgelenke betroffen sind [5, 18]. Myalgien werden bei

ORIGINALARBEIT



Abbildung 3. Koebner-Phänomen, induziert durch mechanische Irritation durch die Kleidung (Patient Nr. 1).

sehr vielen Patienten beobachtet und nehmen, wie auch die Arthralgien, in der Regel mit Anstieg des Fiebers zu. Ein vorübergehender Anstieg der Muskelenzyme wie auch das Auftreten einer Polymyositis wurden beschrieben [14]. In vielen Fällen wird eine zervikale Lymphadenopathie beobachtet. Sie wird meist begleitet von einer exsudativen Pharyngitis [18]. Dieses oft schon zu Beginn der Erkrankung stehende Symptom wurde bei acht unserer Patienten beobachtet. Die häufig auftretende Hepatosplenomegalie ist für gewöhnlich nur mild ausgeprägt. In Einzelfällen wurde von schwerer Leberbeteiligung berichtet. Gelegentlich treten Schmerzen im Abdominalbereich auf, die teilweise in ihrer Intensität bis zum Bild des „akuten Abdomens“ gehen können [5, 18]. Eine schwere hepatische Beteiligung trat bei unserem später verstorbenen Patienten im Rahmen eines hämophagozytischen Syndroms auf [28], auch dies schon als seltene und lebensbedrohliche Komplikation des AOSD bekannt. Pleurale Schmerzen gehen zum Teil mit Pleura- und Perikardergüssen einher. Nicht ungewöhnlich ist eine aseptische Pneumonitis [18]. Selten kommt es zur Ausbildung eines ARDS, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, Perikardtamponade oder

Myokarditis [13, 18, 20]. Einer unserer Patienten (Nr. 8) zeigte im Verlauf der Erkrankung einen Pleuraerguß, einen Perikarderguß sowie Aszitesbildung. Dieser Patient entwickelte einen chronischen Krankheitsverlauf. Eine Patientin mit intermittierendem Verlauf (Nr. 6) bot eine selten auftretende aseptische Meningitis, die im wesentlichen folgenlos ausheilte. Allerdings bildete sich, möglicherweise als Restzustand der Meningitis, eine vorübergehende Parosmie aus. Als weiteres seltenes Symptom entwickelte sich bei einer anderen Patienten (Nr. 2) mit selbstlimitierendem Verlauf kurzfristig eine Iridozyklitis. In der Literatur beschrieben wurden weiterhin Sikkasymptomatik, Vigilanzstörungen, transiente Hirnervenlähmungen, Neuropathien, Neuritiden, retinale Exsudate, Panophthalmitis und ein entzündlicher orbitaler Pseudotumor [2, 12, 18]. Darüber hinaus wurde AOSD mit der interstitiellen Nephritis, subakuten Glomerulonephritis und thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura in Verbindung gebracht [16, 18, 24].

Im Routinelabor zeigt sich die für systemische entzündliche Prozesse typische Konstellation (Zahlen für unser Patientengut in Klammern): regelhaft eine beschleunigte BKS (10/10), 50% der Fälle in der Literatur wiesen erhöhte Thrombozytenzahlen (2/10), über 60% eine Entzündungsanämie (10/10) und über 75% eine Leukozytose auf (7/10). Bei 75% der Patienten sind erhöhte Transaminasenwerte festzustellen (5/10), die allerdings zum Teil auch als Nebeneffekt der jeweiligen Therapie, zum Beispiel mit nichtsteroidalen Antiphlogistika, gelten müssen. Im Gegensatz zu anderen entzündlichen Erkrankungen zeigen Patienten mit AOSD zum Teil extrem gesteigerte Ferritinwerte (1/10) [21, 23]. Ob dieser Parameter eine Aussage über den Verlauf der Erkrankung zuläßt, muß durch weitere Beobachtungen geklärt werden. Zirkulierende Immunkomplexe werden bei bis zu einem Drittel der Patienten gefunden [17].

Zu Beginn der Erkrankung zeigen sich im Röntgenbild lediglich unspezifische Veränderungen wie Weichteilschwellung und gelenknahe Entkalkungen, bei chronischem Verlauf eine Verminderung der Knorpeldicke, Erosionen und zystische Veränderungen (siehe Abbildung 1). Eine Verschmälerung

des Gelenkspaltes in Karpometakarpal- oder Interkarpalgelenken mit späterer knöcherner Ankylosierung gilt als eine für das AOSD charakteristische radiologische Veränderung [1], die in dieser Form bei unseren Patienten nicht zu beobachten war.

Die Differentialdiagnose des AOSD ist schwierig. Zu Beginn bestehen häufig lediglich ein reduzierter Allgemeinzustand mit Gewichtsverlust, die charakteristischerweise abends auftretenden Fieberschübe ohne Nachweis eines infektiösen oder malignen Geschehens, begleitet von einer aseptischen Pharyngitis. Der „Still's Rash“ kann zu Verwechslungen mit einer Medikamentenallergie führen, insbesondere dann, wenn kurz zuvor eine probatorische antibiotische Therapie eingeleitet wurde. Da die Diagnose AOSD eine Ausschlußdiagnose ist und die Symptome an eine Viruserkrankung erinnern, muß eine ausführliche Diagnostik vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie erfolgen. Zur Etablierung der Diagnose haben sich für unser Krankengut die Kriterien von Yamagushi et al. als hilfreich erwiesen.

Als Prädiktoren für eine schlechtere Prognose haben sich eine frühe Polyarthrit sowie eine Arthritis der proximalen Gelenke erwiesen. Fälle mit diesen Manifestationen zeigen häufiger einen chronischen Verlauf mit später einsetzender Remission, wie auch die Auswertung der Daten unserer Patienten zeigen konnte. Die Erstmanifestation in der Kindheit, die Beteiligung des Hüftgelenks sowie die Einnahme von Corticosteroiden über zwei Jahre scheinen negative prognostische Faktoren zu sein.

Ob höheres Alter und exzessiv gesteigerte Ferritinwerte – bei unserem später verstorbenen 46jährigen Patienten lag der Ferritinwert etwa vier Wochen vor dem Tod bei maximal 4195 ng/ml [28] – signifikant mit einem erhöhten Risiko assoziiert sind, muß durch weitere Untersuchungen geklärt werden. Die fehlende dermale Manifestation bei diesem Patienten stimmt mit Beobachtungen aus der Literatur überein, nach denen ein fehlendes Exanthem mit einer schlechteren Prognose korreliert ist. Darüber hinaus war bei diesem Patienten die ansonsten häufig auftretende Lymphadenopathie nicht zu beobachten.

Vergleicht man klinisches Bild und laborchemische Veränderungen bei unseren Patienten mit chronischem und chronisch-intermittierendem Verlauf mit entsprechenden Befunden der Patienten mit akutem Verlauf, so lassen sich keine weiteren typischen, für einen bestimmten Verlauf prädisponierenden Parameter entdecken. Festgestellt werden kann lediglich, daß alle drei Patienten mit insgesamt längerem Verlauf initial eine Arthritis aufwiesen, aber nur drei von sechs Patienten mit akutem, selbstlimitierendem Verlauf dieses Symptom zeigten. Schon in anderen Untersuchungen konnte das frühe Vorliegen einer Arthritis der großen Gelenke oder einer Polyarthritis als prognostisch ungünstiger Faktor ausgemacht werden [18, 25].

LITERATUR

1. Björkengren, A. G., M. N. Pathria, D. J. Sartoris, R. Terkeltaub, J. M. Esdaile, M. Weisman, D. Resnick: Carpal alterations in adult-onset Still's disease, juvenile chronic arthritis and adult-onset rheumatoid arthritis: comparative study. *Radiology* 165 (1987), 545-548.
2. Bruckle, W., C. Eisenhut, F. D. Goebel: Cerebral involvement in adult onset Still's disease. *Clin. Rheum.* 11 (1992), 276-279.
3. Bywaters, E. G. L.: Still's disease in the adult. *Ann. rheum. Dis.* 30 (1971), 121-132.
4. Coffernils, M., A. Soupart, O. Pradier, W. Feremans, P. Nève, G. Decaux: Hyperferritinemia in adult onset Still's disease and the hemophagocytic syndrome. *J. Rheum.* 19 (1992), 1425-1427.
5. Cush, J. J., T. A. Medsger, W. C. Christl, D. C. Herbert, L. A. Cooperstein: Adult-onset Still's disease. Clinical course and outcome. *Arthr. and Rheum.* 30 (1987), 186-193.
6. Dino, O., G. Provenzano, G. Giannuoli, E. Sciarino, M. Pouyet, L. Pagliaro: Fulminant hepatic failure in adult onset Still's disease. *J. Rheum.* 23 (1992), 784-785.
7. Elkon, K. B., G. R. V. Hughes, E. G. L. Bywaters, P. F. J. Ryan, R. D. Inman, N. B. Bowley, M. P. James, R. A. J. Eady: Adult-onset still's disease: twenty-year follow up and further studies of patients with active disease. *Arthr. and Rheum.* 25 (1982), 647-654.
8. Esdaile, J. M.: Adult Still's disease. In: Klippel, J. H., P. A. Dieppe: *Rheumatology*. Mosby-Year Book Europe Limited, London 1994, p. 21.1-8.
9. Hippke, W. E., C. P. Blasum, J. Barth: Adult onset Still's disease: report of two cases and literature review. *Hautarzt* 45 (1994), 711-715.
10. Heaton, D. C., P. W. Moller: Still's disease associated with coxsackie infection and haemophagocytic syndrome. *Ann. rheum. Dis.* 44 (1985), 341-344.
11. Le-Loet, X., A. Daragon, C. Duval, E. Thomine, P. Lauret, G. Humbert: Adult onset Still's disease and pregnancy. *J. Rheum.* 20 (1993), 1158-1161.
12. Markusse, H. M., B. Stolk, A. G. van der Mey, J. M. de Jonge-Bok, K. J. Heering: Sensorineural hearing loss in adult onset Still's disease. *Ann. rheum. Dis.* 47 (1988), 600-602.
13. Moder, K. G., T. D. Miller, G. L. Allen: Cardiac tamponade: an unusual feature of adults onset Still's disease. *J. Rheum.* 22 (1995), 180-182.
14. Moreno-Alvarez, M. J., G. Citera, J. A. Maldonado-Cocco, A. L. Taratuto: Adult Still's disease and inflammatory myositis. *Clin. exp. Rheum.* 11 (1993), 659-661.
15. Morris, J. A., A. R. Adamson, P. J. L. Holt, J. Davson: Still's disease and the virus-associated haemophagocytic syndrome. *Ann. rheum. Dis.* 44 (1985), 349-353.
16. Ohta, A., M. Yamaguchi, H. Kaneoka, T. Nagayoshi, M. Hiida: Adult Still's disease: Review of 228 cases from the literature. *J. Rheum.* 14 (1987), 1139-1144.
17. Ohta, A., M. Yamaguchi, T. Tsunematsu, R. Kasukawa, H. Mizushima, H. Kashiwagi et al.: Adult Still's disease: a multicenter survey of Japanese patients. *J. Rheum.* 17 (1990), 1058-1063.
18. Pouchot, J., J. S. Sampalis, F. Beaudet, S. Carette, F. Décarry, M. Salusinsky-Sternbach, R. O. Hill, A. Gutkowsky, M. Harth et al.: Adult Still's disease: Manifestations, disease course and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* 70 (1991), 118-136.
19. Reginato, A. J., H. R. Schuhmacher, D. G. Baker: Adult-onset Still's disease. Experience in 23 patients and literature review with emphasis on organ failure. *Semin. Arthr. Rheum.* 17 (1987), 39-45.
20. Sachs, R. N., O. Talvard, J. Lanfranchi: Myocarditis in adult Still's disease. *Int. J. Cardiol.* 27 (1990), 377-380.
21. Schwarz-Eywill, M., B. Heilig, H. Bauer, A. Breitbart, A. Pezzutto: Evaluation of serum ferritin as a marker for adult Still's disease activity. *Ann. rheum. Dis.* 51 (1992), 683-685.
22. Usón, J., J. M. Pena, A. del Arco, F. J. Barbado, J. J. Vasquez: Still's disease in a 72-year old man. *J. Rheum.* 20 (1993), 1608-1609.
23. van Reeth, C., G. Le Moel, Y. Lasne, M. C. Revenant, J. Agneray, M. F. Kahn, P. Bourgeois: Serum ferritin and isoferitins are tools for diagnosis of active adult Still's disease. *J. Rheum.* 21 (1994), 890-895.
24. Wendling, D., B. Hory, D. Blanc: Adult Still's disease and mesangial glomerulonephritis. Report of two cases. *Clin. Rheum.* 9 (1990), 95-99.
25. Wouters, J. M. G. W., L. B. A. van de Putte: Adult-onset Still's disease: clinical and laboratory features, treatment and progress of 45 cases. *Quart. J. Med.* 61 (1986), 1055-1065.
26. Wouters, J. M. G. W., J. van der Veen, L. B. A. van de Putte, D. J. R. A. M. de Rooij: Adult onset Still's disease and viral infections. *Ann. rheum. Dis.* 47 (1988), 764-767.
27. Yamaguchi, M., A. Ohta, T. Tsunematsu, R. Kasukawa, Y. Mizushima, H. Kashiwagi, K. Tanimoto, Y. Matsumoto, T. Ota, M. Akizuki: Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J. Rheum.* 19 (1992), 424-430.
28. Zollner, R. C., P. Kern, H. Steininger, J. R. Kalden, B. Manger: Hyperferritinämie beim Still-Syndrom des Erwachsenen und reaktives hämophagozytisches Syndrom. *Med. Klin. (im Druck)*.

Für die Verfasser:

Prof. Dr. Bernhard Manger,
Medizinische Klinik III mit Poliklinik der
Universität, Krankenhausstraße 12,
D-91054 Erlangen,

Telefon (0 91 31) 85 20 75,
Fax (0 91 31) 85 47 70.