

CASUÏSTIEK

Adulte vorm van de ziekte van Still en het hemofagocytair syndroom

Alexander D. Cornet, Noortje Thielen, Mark H. Kramer, Prabath W. Nanayakkara en Albertus J. Kooter

Een 49-jarige vrouw met de volwassen vorm van de ziekte van Still ('adult-onset Still's disease'; AOSD) in de medische voorgeschiedenis presenteerde zich met koorts, malaise en een huiduitslag. Bij bloedonderzoek werd een dermate hoge serumferritineconcentratie gevonden, dat de differentiaaldiagnose in essentie beperkt was tot hemofagocytair syndroom bij AOSD of een opvlamming van de laatstgenoemde aandoening. Bij patiënte bleek sprake van hemofagocytose als complicatie van AOSD. Na behandeling met prednison trad volledig herstel op en normaliseerde de serumferritineconcentratie. Hemofagocytair syndroom is een zeldzame, maar levensbedreigende complicatie van lymfoproliferatieve ziekten, auto-immuunziekten en virusinfecties. Het wordt gekarakteriseerd door hoge koorts, hepatosplenomegalie, cytopenie en extreem hoge serumferritineconcentraties. Door activatie van macrofagen en histiocyten treedt fagocytose van erythrocyten op in het beenmerg en andere delen van het reticulo-endotheliale systeem. Het feit dat het hemofagocytair syndroom en AOSD vaker samen beschreven zijn, alsmede de extreem hoge serumferritineconcentraties die beide ziektebeelden karakteriseren, suggereren een pathogenetische verwantschap tussen beide ziektes.

Hyperferritinemie komt bij een beperkt aantal aandoeningen voor. Allereerst is ferritine een acute fase-eiwit en de concentratie in het bloed is daardoor verhoogd tijdens inflammatie. Daarnaast dient men bij hyperferritinemie differentiaaldiagnostisch te denken aan hemochromatose, polytransfusie, alcoholabusus, leverziekten en de aanwezigheid van solide tumoren. Indien de concentratie zeer sterk verhoogd is (> 5000 µg/l), beperkt dat de differentiaaldiagnose tot de volwassen vorm van de ziekte van Still ('adult-onset Still's disease') (AOSD) – dat is een systemische vorm van juveniele chronische artritis – en het hemofagocytair syndroom (HFS).

In dit artikel beschrijven wij een patiënte met een extreem hoge serumferritinewaarde veroorzaakt door HFS bij een bekende AOSD.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt A, een 49-jarige vrouw, kwam op de Spoedeisende Hulp met algehele malaise. Haar medische voorgeschiedenis vermeldde sinds 2 jaar AOSD waarvoor zij tot 5 maanden vóór presentatie prednison had gebruikt, en een diepveneuze trombose na een vliegreis 5 jaar eerder. Zij gebruikte geen medicatie, behoudens sporadisch ibuprofen. Twee weken voor presentatie kreeg zij van de huisarts een 7-daagse kuur cotrimoxazol vanwege een zwelling in de linker oksel, mogelijk een hydradenitis.

Enkele dagen na het starten van de behandeling kreeg patiënte klachten van hoest, misselijkheid en keelpijn en ontstond er een huiduitslag ('rash') op armen en benen.

VU medisch centrum,

afd. Interne Geneeskunde, Amsterdam.

Drs. A.D. Cornet, aios; drs. N.Thielen en

prof.dr. M.H. Kramer, internisten-hematologen;

dr. P.W. Nanayakkara en drs. A.J. Kooter,

internisten-vasculairgeneeskundigen.

Contactpersoon: dr. P.W. Nanayakkara

(p.nanayakkara@vumc.nl).

UITLEG

Volwassen vorm van de ziekte van Still ('adult-onset Still's disease') De volwassen vorm van de ziekte van Still ('adult-onset Still's disease') (AOSD), dat is een systemische vorm van juveniele chronische artritis, is een zeldzame auto-immuunziekte met een jaarlijkse incidentie van 0,1-0,2/100.000 mensen. AOSD wordt gekenmerkt door de klassieke trias van hoge piekende koorts, spier- en gewrichtspijnen en een intermitterende huiduitslag ('rash'). Aanvankelijk werd verondersteld dat de ziekte van Still alleen bij kinderen voorkwam, totdat zij begin jaren 70 van de vorige eeuw als aparte klinische entiteit bij volwassenen werd onderkend. De serumferritine-uitslag is bij AOSD bijna altijd verhoogd en vormt een goede marker voor ziekteactiviteit.

Zij had geen gewrichtsklachten. Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een zieke, maar heldere vrouw met een lichaamstemperatuur van 38,6°C. Zij was hypotensief (105/60 mmHg) en tachycard (110/min). Verder vielen op: vergrote (tot 2 cm), pijnlijke, vast-elastische lymfeklieren onder de linker oksel en in beide liezen, een pijnlijke, gespannen buik met ongestoorde peristaltiek, en een rosekleurig erytheem met marmerachtige tekening op de romp en aan de extremiteiten, het meest uitgesproken aan de benen. Er was geen oedeem en de acra waren warm.

Differentiaaldiagnostisch dachten wij aan een sepsis, een allergische reactie op cotrimoxazol en een opleving van de AOSD. Na afname van materiaal voor bloed- en urinekweken werd gestart met ceftriaxon. Echografisch onderzoek van de buik liet alleen splenomegalie (craniocaudale afstand: 14,5 cm) zien, de thoraxröntgenfoto was zonder afwijkingen. Bij aanvullend laboratoriumonderzoek werd een extreem verhoogde serumferritineconcentratie gezien (tabel). 6 uur later, na intraveneuze vochttoediening, werd het laboratoriumonderzoek herhaald, waarbij de Hb-waarde gedaald was tot 6,9 mmol/l, en de trombocyten tot $113 \times 10^9/l$. De hoogte van de serumferritine waarde, in combinatie met tekenen van (lever)celverval (de ASAT-enlactaatdehydrogenase (LDH)-uitslagen waren namelijk verhoogd) deden intramedullaire hemolyse of hemofagocytose vermoeden. Dit werd bevestigd met een beenmergaspiraats waarin het typische, pathognomonische beeld werd gezien van fagocytose van erythrocyten door macrofagen (figuur).

Serologisch onderzoek op epstein-barrvirus (EBV), *Cytomegalovirus* (CMV), *Humaan herpesvirus 6* (HHV-6) en hiv had negatieve uitslagen. Reeds vóór het beenmergaspiraats was afgenomen, was gestart met prednison 1 mg/kg en binnen enkele dagen waren de koorts en de huiduitslag verdwenen. Het leukocytentelgetal, de concentratie CRP en serumferritine daalden eveneens. Met prednison 20 mg/dag werd zij naar huis ontslagen. 10 dagen later

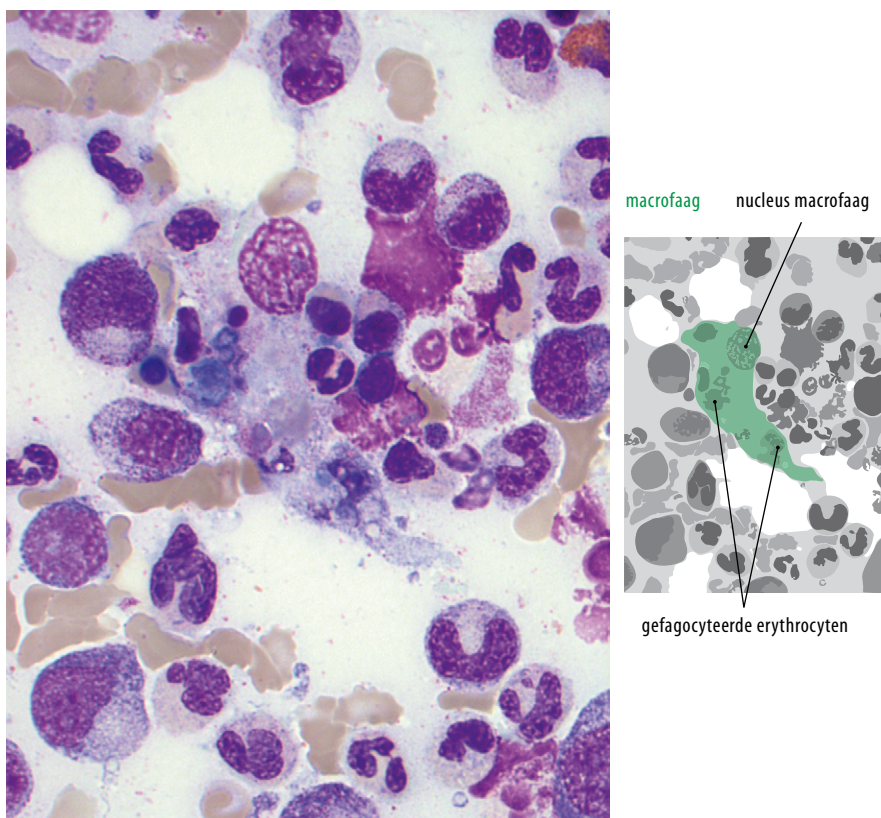
waren de lymfklieren niet meer pijnlijk of vergroot en was het serumferritineniveau genormaliseerd. Er deed zich daarna geen recidief voor.

BESCHOUWING

Hemofagocytair syndroom Het hemofagocytair syndroom is een zeldzame, maar levensbedreigende complicatie van lymfoproliferatieve ziekten, auto-immuunziekten en virusinfecties en gaat gepaard met hoge koorts, hepatosplenomegalie, cytopenie en extreem hoge serumferritineconcentraties. Door activatie van macrofagen en histiocyten treedt fagocytose van erythrocyten op in het beenmerg en in andere delen van het reticulo-endotheliale systeem.¹ Pathobiologisch kunnen deze kenmerken van het HFS verklaard worden door activatie van T-lymfocyten en de hieruit voortkomende 'release' van de pro-inflammatoire cytokines tumornecrosisfactor (TNF)- α , interferon- γ en interleukine (IL)-1 β , IL-6, IL-12 en IL-18.² Het HFS wordt relatief frequent gezien als complicatie van maligne hematologische ziekten, in het bijzonder T-cellymfomen.³ Daarnaast is er een duidelijk verband tussen het HFS en virusinfecties veroorzaakt door EBV, CMV, parvovirus B-19, HHV-6 en hiv.⁴ Ten slotte kan het HFS voorkomen als complicatie van auto-immuunziekten, waarbij het dan veelal systemische lupus erythematosus of AOSD betreft.² Twee casusreeksen beschrijven de combinatie van HFS en de volwassen vorm van de ziekte van Still (AOSD), waarbij geschat wordt dat HFS bij 7-15% van de patiënten met AOSD voorkomt.^{5,6} Patiënten presenterden zich met koorts, lymfadenopathie,

TABEL Laboratoriumuitslagen bij patiënt A

	patiënt A	referentiewaarde
C-reactieve proteïne	428 mg/l	< 8
hemoglobine	8,4 mmol/l	7,5-10,0
leukocyten	28,6 x 10 ⁹ /l	4,0-10,0
segmentkernige	22,6 x 10 ⁹ /l	1,5-6,8
staafkernige	4,6 x 10 ⁹ /l	0,0-0,6
lymfocyten	0,86 x 10 ⁹ /l	1,0-3,5
monocyten	0,57 x 10 ⁹ /l	0,1-1,0
thrombocyten	148 x 10 ⁹ /l	150-400
bilirubine	5 μ mol/l	0-20
alkalische fosfatase	208 U/l	0-120
γ -glutamyltransferase	39 U/l	0-40
ASAT	395 U/l	0-30
ALAT	82 U/l	0-35
lactaatdehydrogenase	2869 U/l	0-250
creatinekinase	47 U/l	0-145
lactaat	2,5 mmol/l	0-2,2
ferritine	> 90.000 μ g/l	12-150



FIGUUR Hemofagocytose in een beenmerguitstrijk van patiënt A: macrofaag met gefagocyteerde erythrocyten (may-grünwald-giemsakleuring, microscoopvergroting: 63x).

rash, hepatosplenomegalie, artralgie en keelpijn.^{5,6} Bij alle patiënten was er een stoornis in 1 van de 3 bloedcellijnen en vaak was er een pancytopenie. Daarnaast waren er biochemisch tekenen van inflammatie (hoge CRP-concentratie) en hemolyse (stijging van de bloedwaarden van bilirubine, transaminases en LDH). Het opvallendst en specifiek is de extreem hoge serumferritinewaarde die hierbij gevonden werd.⁵⁻⁷ In vitro is gebleken dat IL-18 de ferritinesynthese door macrofagen sterk stimuleert.² Een dermate hoge serumferritinewaarde wordt eigenlijk alleen gezien bij het HFS en opvlammingen van AOSD; bij AOSD wordt de serumferritineuitslag gebruikt als marker voor ziekteactiviteit.⁸

Behandeling De behandeling van HFS bij AOSD bij de patiënten in de eerdergenoemde casusreeksen bestond zonder uitzondering uit glucocorticoïden, veelal prednison 1 mg/kg/dag, dan wel een lagere dosering voorafgegaan door pulstherapie met methylprednisolon.^{5,6} Bij 8 van de 14 beschreven patiënten werden intraveneuze immuunglobulines aan de behandeling toegevoegd. Eén patiënt overleed aan multiorgaanfalen. Bij de 13 overle-

venden werd remissie bereikt na 4-45 dagen. Twee van hen maakten ten minste 1 recidief door.^{5,6}

Epicrise Een extreem hoge serumconcentratie van ferritine bleek bij onze patiënte de sleutel tot de diagnose. Het feit dat een dergelijke bevinding eigenlijk alleen voorkomt bij het HFS en AOSD doet een verwantschap tussen beide ziektes vermoeden, zoals eerder opgemerkt. Gespeculeerd zou kunnen worden dat AOSD een milde variant is van het HFS. Deze speculatie wordt ondersteund door een onderzoek waarin bij 12 patiënten met AOSD, zonder ziekteactiviteit, beenmergaspiraten werden afgenomen; bij 2/12 (17%) werd in het beenmerg hemofagocytose gevonden.⁹

CONCLUSIE

Bij de beschreven 49-jarige vrouw, die zich presenteerde met hoge koorts en huiduitslag, werd het hemofagocytair syndroom als complicatie van de volwassen vorm van de ziekte van Still ('adult-onset Still's disease') (AOSD) vastgesteld, dat is een systemische vorm van juveniele chronische artritis. Hemolyse en met name de extreem hoge

LEERPUNTEN

- **Het hemofagocytair syndroom (HFS) is een zeldzame, maar levensbedreigende complicatie van lymfoproliferatieve ziekten, auto-immuunziekten en virusinfecties en gaat gepaard met hoge koorts, hepatosplenomegalie, cytopenie en extreem hoge serumferritineconcentraties.**
- **Een zeer sterke verhoging van de serumconcentratie van ferritine (> 5000 µg/l) kan ook passen bij de volwassen vorm van de ziekte van Still ('adult-onset Still's disease') (AOSD), dat is een systemische vorm van juveniele chronische artritis, een auto-immuunaandoening.**
- **Het lijkt erop dat AOSD en HFS pathofysiologisch verwant zijn; AOSD is wellicht een milde vorm van HFS.**
- **De behandeling van beide aandoeningen bestaat uit glucocorticoiden.**

serumferritine waarde leiden tot de diagnose hemofagocytair syndroom (HFS). Een dergelijk hoge serumferritineconcentratie wordt eigenlijk alleen gezien bij HFS of AOSD. Het HFS is een relatief frequent voorkomende complicatie van AOSD, en daarom zou bij elke patiënt met AOSD die zich met koorts en malaise presenteert een serumferritinebepaling moeten worden gedaan om de diagnose 'HFS' tijdig te kunnen stellen en te behandelen.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 13 september 2010

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2010;154:A2528

 [Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)

LITERATUUR

- 1 Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, et al. Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases: analysis of 30 cases. *Rheumatology*. 2008;47:1686-91.
- 2 Larroche C, Mouthon L. Pathogenesis of hemophagocytic syndrome. *Autoimmun Rev*. 2004;3:69-75.
- 3 Chang CS, Wang CH, Su JJ, Chen YC, Shen MC. Hematophagic histiocytosis: a clinicopathologic analysis of 23 cases with special reference to the association with peripheral T-cell lymphoma. *J Formos Med Assoc*. 1994;93:421-8.
- 4 Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Infect Dis*. 2000;6:601-8.
- 5 Arlet JB, Le Thi Huong D, Marinho A, et al. Reactive haemophagocytic syndrome in adult-onset Still's disease: a report of six patients and a review of the literature. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1596-1601.
- 6 Hot A, Toh ML, Coppéré B, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical features and long-term outcome: a case-control study of 8 patients. *Medicine*. 2010;89:37-46.
- 7 Dhote R, Simon J, Papo T, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review. *Arthritis Rheum*. 2003;49:633-9.
- 8 Meijvis SCA, Endeman H, Geers ABM, ter Borg EJ. Extremely high serum ferritin levels as diagnostic tool in adult-onset Still's disease. *Neth J Med*. 2007;65:212-4.
- 9 Min JK, Cho CS, Kim HY, Oh EJ. Bone marrow findings in patients with adult Still's disease. *Scand J Rheumatol*. 2003;32:119-21.