

Fieber, Exanthem, Polyarthralgien, Pharyngitis, Hepatopathie: eine gemeinsame Ursache?

B. Bundi^a, P. Rochat^a, W. Sutter^b, B. Frauchiger^a

Fallbeschreibung

Eine 30jährige Patientin afrikanischer Abstammung wurde uns zur Abklärung von rezidivierenden Fieberschüben zugewiesen, welche 2 Monate vor Eintritt erstmals in Griechenland auftraten und im Verlauf antibiotikaresistent (Zithromax[®]) waren. Nach Rückkehr in die Schweiz kamen wechselnde, z.T. juckende Effloreszenzen v.a. im Décolleté-Bereich und an den Extremitäten sowie Arthralgien und Halsschmerzen hinzu. In der persönlichen Anamnese waren eine seit 4 Jahren mit Quinagolid therapierte funktionelle Hyperprolaktinämie, eine euthyreote, ebenfalls seit 4 Jahren mit Eltroxin[®] behandelte Struma nodosa, ein St.n. einem unklaren Abdominaleingriff wegen Bauchbeschwerden vor Jahren sowie eine seit Jahren rezidivierende und mit Psychopharmaka behandelte Depression nach traumatischen Kindheitserlebnissen bekannt.

Bei Eintritt war die Patientin in einem reduzierten AZ, subfebril und kardiopulmonal stabil. Klinisch war auf der dunklen Haut ein stammbetontes, makulo-urtikarielles Exan-

them nachweisbar. Zudem liessen sich synovitisches Veränderungen der Fingergelenke und des linken Hand- und Ellenbogengelenkes palpieren. Der Rachen und die Tonsillen waren gerötet, submandibulär fanden sich indolente Lymphknoten. Labormässig waren die Entzündungszeichen mit $21,0 \times 10^9/l$ Leukozyten, einer Linksverschiebung von 55% sowie einem CRP von 87 g/l erhöht. Es bestand keine Eosinophilie. Nebst einer normochromen, normozytären Anämie mit einem Hämoglobin von 96 g/l waren die Cholestase-Parameter leicht erhöht (AP 158 U/l, γ GT 57 U/l, ALAT 24 U/l, ASAT 72 U/l). Wiederholt durchgeführte Blutkulturen waren negativ, diverse Serologien auf virale und bakterielle Erreger waren unauffällig. Die Autoimmun-Antikörper (Rheumafaktoren, ANA, ANCA) lagen im Normbereich. Die Schilddrüsenparameter erwiesen sich unter Substitution als normal. Zusammenfassend waren keine Anhaltspunkte für eine infektiöse bzw. parainfektiose oder medikamentöse Genese der Beschwerden eruierbar, ebenso lagen keine Hinweise für eine paraneoplastische Ursache vor (Thoraxröntgen, Abdomen-CT,

Tabelle 1. Diagnosekriterien des Morbus Still des Adulten nach Yamaguchi (1992) [4].

Hauptkriterien

Fieberschübe $>39^\circ\text{C}$, Dauer >1 Woche

Arthralgien

Lachsrotes, makulöses, urtikarielles oder makulopapulöses Exanthem

Leukozytose von $>10\,000/\text{mm}^3$ mit $>80\%$ Neutrophilen

Nebenkriterien

Sterile Pharyngitis

Lymphadenopathie und/oder Splenomegalie

Leberenzymerrhöhung

Negative Rheumafaktoren und negative ANA

Ausschlusskriterien

Infektion (insb. Sepsis oder Mononukleose)

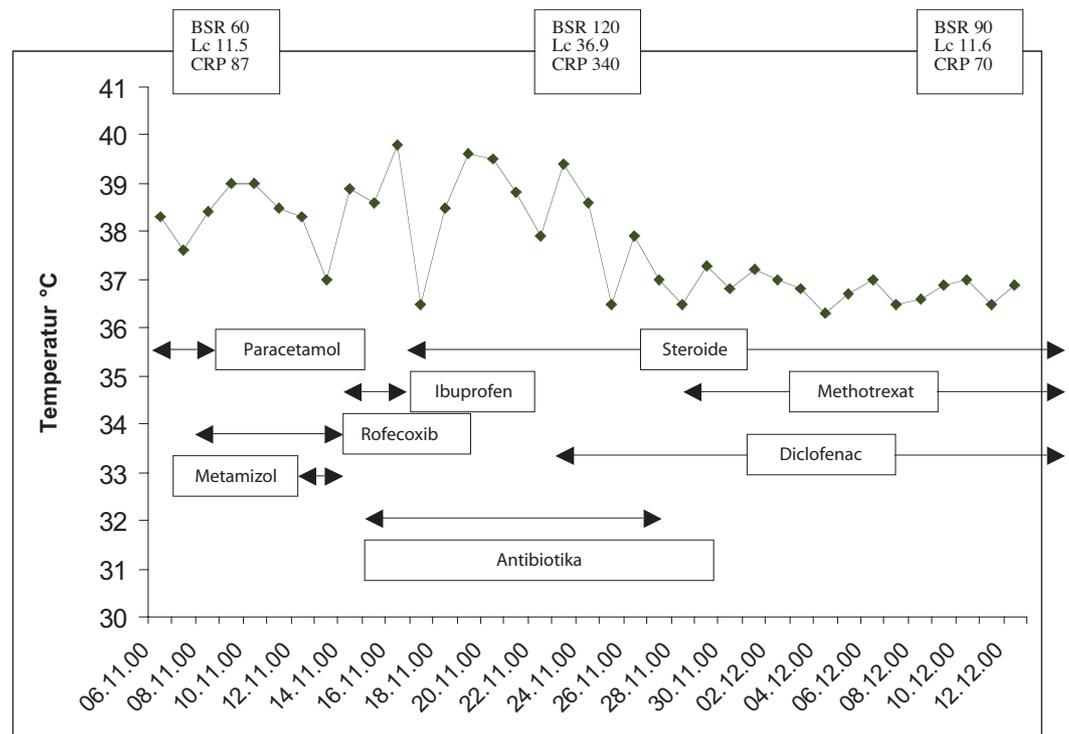
Neoplasie (insb. Lymphom)

Rheumatische Erkrankungen bzw. Kollagenosen

^a Medizinische Klinik, Kantonsspital Frauenfeld, Spital Thurgau AG

^b Praxis für Rheumatologie, Frauenfeld

Abbildung 1.
Klinischer Verlauf.



Gastro- und Koloskopie). Unter einer Therapie mit Antibiotika, COX-2-Hemmern und hochdosierten Steroiden war der Verlauf geprägt von einer eindrucklichen, progredienten AZ-Verschlechterung mit Fieberspitzen bis über 39 °C, einer Zunahme der Bauchschmerzen bis hin zum Bild eines akuten Abdomens mit Peritonismus (aber unauffälligem Abdomen-CT) und einer zunehmend invalidisierenden, äusserst schmerzhaften Polyarthrit. Letztlich konnte aufgrund des klassischen Alters (16.–35. Lebensjahr), der Klinik, der Laborkonstellation sowie des typischerweise frustranen, ausgedehnten Abklärungsganges und bei erfüllten Yamaguchi-Kriterien (Tab. 1) die Diagnose eines *Morbus Still des Adulten* gestellt werden. Dazu passten auch die erst im Verlauf von der Patientin erwähnten, in der Jugend aufgetretenen rezidivierenden Arthralgien. Nebst Weiterführung der Steroide leiteten wir nach gestellter Diagnose eine Behandlung mit klassischen NSAR mit COX-1-Hemmung ein, worauf, für das Krankheitsbild typisch, rasch eine Entfieberung mit Rückgang aller Beschwerden sowie der im Verlauf exorbitant angestiegenen Entzündungszeichen (Leukozyten $37 \times 10^9/l$, 56% Stabkernige, toxische Zeichen, CRP 340 mg/l) zu beobachten war (siehe «lehrbuchmässiger» Verlauf unter NSAR in Abb. 1). Um die Dosis der Steroide möglichst tief halten zu können, wurde der Patientin zusätzlich wöchentlich 25 mg Methotrexat verabreicht. In einem deutlich gebesserten, aber durch die lange Krankheit gezeichneten Zustand, konnte die Patientin in die Rehabilitation entlassen werden.

Diskussion

Die eigentliche Still-Erkrankung umfasste anfänglich die systemische und häufig mutilierende Form der rheumatoiden juvenilen Arthritis bei Kindern bis zum 15. Lebensjahr, benannt nach dem Erstbeschreiber George F. Still (1868–1941) im Jahre 1897. Der Begriff des M. Still des Adulten etablierte sich erst ab 1971 durch die von Bywaters publizierten Serien [1].

Der M. Still des Adulten ist eine entzündliche, systemische Erkrankung unklarer Ätiologie. Betroffen sind meist junge Erwachsene. Eine infektgetriggerte Genese sowie eine Assoziation mit gewissen HLA-Subtypen wird diskutiert [2]. Das Verhältnis Männer zu Frauen beträgt 1:1. Die Erkrankung tritt weltweit auf. Aufgrund der geringen Fallzahlen liegen keine verlässlichen Daten zur Prävalenz und Inzidenz vor. In einer französischen, retrospektiven Studie wurde eine Inzidenz von 0,16 pro 100 000 Einwohner errechnet [3].

Der Beginn der Erkrankung stellt häufig eine sterile Pharyngitis dar. Das später einsetzende Fieber zeichnet sich typischerweise, wie auch bei unserer Patientin, durch tägliche Spitzen bis über 39 °C aus, mit spontaner Normalisierung der Körpertemperatur abends oder nachts. Das lachsfarbene Exanthem tritt gehäuft mit den Fieberschüben auf, ist meist stamm- und armbetont, rasch wechselnd und manchmal auch juckend oder urtikariell. Die Arthralgien betreffen grosse und kleine Gelenke, nach einer Krankheitsdauer von 6 Monaten kann bei >90% der Patienten eine polyarthritische Symptoma-

tik festgestellt werden. Im Gegensatz zu den meisten anderen entzündlichen Gelenkerkrankungen junger Erwachsener kann bei bis zu 18% der Patienten auch eine Beteiligung der distalen interphalangealen Fingergelenke dokumentiert werden. Oft sind eine zervikale Lymphadenopathie sowie eine Splenomegalie vorhanden. Abdominale Beschwerden können sich wie bei unserer Patientin bis hin zum Bild eines akuten Abdomens entwickeln. Nebst einer Serositis (Pleuritis, Perikarditis) werden seltener auch eine Mitbeteiligung der Nieren sowie des zentralen Nervensystems beschrieben. Es gibt kaum ein Organ, dessen Befall nicht schon beschrieben worden ist. Seltene Fälle mit tödlichem Ausgang sind bekannt. Warnzeichen dafür sind z.B. eine disseminierte intravasale Gerinnung, eine Pneumonitis mit Übergang in ein ARDS und ein Hämophagozytose-Syndrom.

Entsprechend der 1992 von Yamaguchi publizierten Diagnosekriterien (Tab. 1) müssen für die Diagnosestellung fünf oder mehr Kriterien erfüllt sein, wobei mindestens zwei Hauptkriterien vorliegen müssen (Sensitivität 96,2%, Spezifität 92,1%) [4]. Unsere Patientin erfüllte alle Haupt- und Nebenkriterien.

Labormässig können unspezifische Zeichen der systemischen Entzündung mit erhöhter BSR, Leukozytose mit Linksverschiebung, Thrombozytose und Anämie gefunden werden, häufig sind auch die Leberwerte pathologisch. Definitionsgemäss müssen die Rheumafaktoren bzw. ANA negativ sein, nicht selten tritt aber im Verlauf, wie auch in unserem Fall, eine leichte Erhöhung einer dieser beiden Parameter auf. Die Suche nach einem einfachen diagnostischen Laborwert (Ferritin, glykosyliertes

Ferritin, Alpha-1-Acid-Glykoprotein, Alpha-1-Antichymotrypsin) blieb bis anhin erfolglos.

Die Therapie des adulten M. Still zielt auf die Eindämmung der systemischen entzündlichen Reaktion ab. Bei einer Ansprechrate von bis zu 60% auf hochdosierte NSAR stellen COX-1-Hemmer die Therapie der Wahl dar. Da bei unserer Patientin COX-2-Hemmer keine Wirkung zeigten, gehen wir von der entscheidenden Rolle der Hemmung der Cyclooxygenase-1 aus. Retrospektiv kann bereits ein Rückgang des Fiebers (siehe Abb. 1) wie auch der Entzündungsparameter unter dem offenbar zu kurz verabreichten Ibuprofen beobachtet werden. Eine zusätzliche Behandlung mit Steroiden ist bei schweren Verläufen, wie in unserem Fall, häufig nicht zu umgehen. Initial ist meist eine tägliche Dosis von mindestens 60 mg Prednison notwendig. Im Hinblick auf eine längerdauernde Therapie kann zusätzlich zwecks Einsparung von Steroiden eine Immunsuppression mit Methotrexat oder Azathioprin eingeleitet werden [5]. Eine günstige Wirkung von Ciclosporin, Immunglobulinen oder neuerdings auch Infliximab bei therapieresistentem Verlauf wird beschrieben.

Da der M. Still des Adulten meist nicht selbstlimitierend ist, sind therapiebedürftige, intermittierende, systemische Symptome und chronische Gelenksbeschwerden regelmässig anzutreffen. Gelenksdestruktionen, wie sie bei Kindern beobachtet werden, sind aber selten. Als prognostische Marker für Rezidive sind in Studien das Auftreten einer frühen Polyarthritiden sowie der Befall von proximalen Gelenken (Hüfte, Schulter) identifiziert worden [2]. Meist ist deshalb eine Langzeitbegleitung dieser Patienten durch einen Rheumatologen sinnvoll.

Literatur

- 1 Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 1971;30:121-33.
- 2 Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, Carette S, Decary F, Salusinsky-Sternbach M, Hill RO, Gutkowski A, Harth M, Myhal D. Adult Still's disease: manifestations, disease course and outcome in 62 patients. *Medicine* 1991;70:118-36.
- 3 Magadur-Joly G, Billaud E, Barrier JH, Pennec YL, Masson C, Renou P, Prost A. Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France. *Ann Rheum Dis* 1995;54:587-90.
- 4 Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H, Kashiwazaki S, Tanimoto K, Matsumoto Y, Ota T. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992;19:424-30.
- 5 Aydintug AO, D'Cruz D, Cervera R, Khamashta MA, Hughes GR. Low dose methotrexate treatment in adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992;19:431-5.