

## Trudności diagnostyczne w chorobie Stilla z początkiem w wieku dorosłym w materiale własnym

### *Difficulties of diagnosis in adult-onset Still's disease in our material*

Bożena Kowalewska<sup>1</sup>, Eliza Roszkowska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oddział Reumatologiczno-Internistyczny Okręgowego Szpitala Kolejowego we Wrocławiu, ordynator Oddziału prof. dr hab. med. Jacek Szechiński

<sup>2</sup>Zakład Reumatologii Katedry i Kliniki Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej we Wrocławiu, kierownik Katedry i Kliniki prof. dr hab. med. Jacek Szechiński

**Słowa kluczowe:** choroba Stilla z początkiem w wieku dorosłym, kryteria diagnostyczne, objawy kliniczne, wyniki laboratoryjne, leczenie.

**Key words:** adult-onset Still's disease, diagnostic criteria, clinical symptoms, laboratory findings, treatment.

#### Streszczenie

Choroba Stilla z początkiem w wieku dorosłym (*adult-onset Still's disease* – AOSD) jest rzadką, układową chorobą zapalną, której przyczyna nie jest znana. Charakteryzuje się występowaniem codziennej gorączki, przelotnymi zmianami skórными, zapaleniem stawów i wielonarządowymi zmianami – powiększeniem węzłów chłonnych, śledziony, wątroby, zapaleniem opłucnej czy osierdzia. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się wzrost odczynu Biernackiego (OB), leukocytozę z neutrofilią, wzrost stężenia białka C-reaktywnego (CRP), nasilenie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy, hypoalbuminemię z hipergammaglobulinemią oraz istotny wzrost stężenia ferrytyny w surowicy krwi. Nie obserwuje się obecności czynnika reumatoidalnego (RF) ani przeciwciał przeciwjądrowych (ANA). Nie ma testu diagnostycznego specyficznego dla tej choroby ani patognomonicznego badania histopatologicznego, dlatego też rozpoznanie jest wynikiem diagnozy przez wykluczenie. Celem pracy było przedstawienie przebiegu choroby u 19 pacjentów, w tym 10 kobiet i 9 mężczyzn, leczonych na oddziale. U wszystkich chorych obserwowano gorączkę, zmiany stawowe, u 74% zmiany skórne, u części splenomegalię, hepatomegalię, zmiany w sercu. Czas od wystąpienia pierwszych objawów do rozpoznania wynosił 6,6 mies., średnia wieku pacjentów – 39,4 roku. U większości chorych stwierdzano odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych, podobne do przedstawionych powyżej. U kilku pacjentów przebieg choroby kontrolowano stężeniem ferrytyny w surowicy krwi i obserwowano jej korelację z aktywnością choroby. Wszystkich chorych leczono niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, kortykosteroidami w postaci doustnej (prednizon) bądź we wlewach dożylnych (metylprednizolon). Stosowano również leki modyfikujące przebieg choroby, głównie metotreksat.

#### Summary

Adult-onset Still's disease (AOSD) is a rare, systemic inflammatory disorder of unknown cause characterised by quotidian fevers, evanescent rash, arthritis and multiorgan involvement: lymphadenopathy, splenomegaly, hepatomegaly, pleuritis or pericarditis. Laboratory abnormalities include elevated ESR, a neutrophilic leukocytosis, elevated C-reactive protein (CRP), elevated levels of hepatic enzymes, hypoalbuminaemia with hypergammaglobulinaemia and particularly extreme elevations of serum ferritin. AOSD patients are seronegative for rheumatoid factor (RF) and antinuclear antibody (ANA). There is no diagnostic specific test or pathognomonic histopathology, so the diagnosis of AOSD is often a diagnosis of exclusion.

The aim of the study was to present the clinical course of 19 AOSD patients treated in our centre. All patients presented symptoms of fever and arthritis, 74% with skin lesions; among some of them lymphadenopathy, splenomegaly, hepatomegaly, cardiac lesions occurred. The time from the first clinical activity to diagnosis was 6.6 months, the average age of patients 39.4 years. This group consisted of 10 women and 9 men. Among most patients typical laboratory abnormalities were observed. The disease's clinical course of a few patients was monitored by ferritin level and indicated correlation of ferritin level with activity of disease. All patients were treated with non-steroidal antiinflammatory drugs, oral (prednisone) or intravenous (methylprednisolone) corticosteroids. Modifying antirheumatic drugs such as methotrexate were used.

#### Adres do korespondencji:

dr med. Bożena Kowalewska, Oddział Reumatologiczno-Internistyczny, Okręgowy Szpital Kolejowy we Wrocławiu, ul. Wiśniowa 36, 53-137 Wrocław

Praca wpłynęła: 7.03.2007 r.

## Wstęp

Choroba Stilla z początkiem w wieku dorosłym to jedna z nietypowych postaci reumatoidalnego zapalenia stawów.

Etiologia choroby nadal jest nieznaną, mimo że w 1971 r. chorobę pierwszy raz opisał Bywaters [1]. Najbardziej prawdopodobna wydaje się teoria infekcyjna, ponieważ wiele klinicznych objawów choroby Stilla przypomina te, które występują w samoograniczającej się infekcji wirusowej. Istnieje hipoteza, że choroba Stilla jest zespołem odczynowym na nieznanne czynniki infekcyjne, które wywołują chorobę u osób z odpowiednią predyspozycją genetyczną zależną od antygenów zgodności tkankowej (HLA-B17, HLA-B14, HLA-B18, HLA-DR4, HLA-DR7 i inne).

Wśród czynników infekcyjnych bierze się pod uwagę wirusy (np. cytomegalii, różyczki, nagminnego zapalenia przyusznic, Epsteina-Barr, *Coxsackie*, wirusowego zapalenia wątroby typu B i C) oraz bakterie (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Brucella abortus*, *Borrelia burgdorferi*).

Dotychczas nie ustalono specjalnego testu diagnostycznego ani patognomonicznego badania histopatologicznego, charakterystycznego dla tej jednostki chorobowej. Rozpoznanie choroby najczęściej diagnozuje się przez wykluczenie innych schorzeń, takich jak infekcje uogólnione, choroby nowotworowe czy autoimmunologiczne choroby układu tkanki łącznej.

Do triady charakterystycznych objawów klinicznych zalicza się gorączkę, zmiany skórne i bóle stawów. Gorączka występuje codziennie, często jest poprzedzona dreszczami, a wzrost temperatury ciała do 40°C trwa zazwyczaj 2–4 godz. i ustępuje wraz ze zlewnymi potami. Zmiany skórne najczęściej ujawniają się w czasie trwania gorączki i mają charakter rumienia koloru łososiowego, umiejscowionego na kończynach, tułowiu, szyi. Zmiany stawowe występują u większości chorych i we wczesnym okresie choroby, charakteryzują się artralgią, sztywnością poranną i czasami wysiękiem. Do najczęściej zajętych stawów należą stawy kolanowe, nadgarstkowe, skokowe, łokciowe, śródrečno-paliczkowe oraz kręgosłup szyjny. Jeśli choroba przechodzi w stan przewlekły, to często dochodzi do zwłóknienia (ankylozy), zwłaszcza w stawach nadgarstkowych.

Do rzadziej występujących objawów w chorobie Stilla zalicza się powiększenie węzłów chłonnych, powiększenie wątroby i śledziony, wysiękowe zapalenie opłucnej czy wysięk w worku osierdziowym, aseptyczne zapalenie opon mózgowych.

W badaniach laboratoryjnych najbardziej charakterystyczne odchylenia to zwiększenie leukocytozy powyżej  $10 \times 10^3/\mu\text{l}$  z neutrofilią powyżej 80%, znaczące podwyższenie OB i stężenia CRP w surowicy, wzrost liczby

płytek i niedokrwistość, częste nasilenie aktywności enzymów wątrobowych z hipoalbuminemią i początkową hipergammaglobulinemią oraz istotny wzrost stężenia ferrytyny w surowicy.

Wielu badaczy uważa, że stężenie ferrytyny znacząco podwyższone – powyżej 4000 ng/ml – może być diagnostycznie użytecznym testem w chorobie Stilla.

Na podstawie wieloletniej obserwacji wielu badaczy określono kryteria diagnostyczne dla choroby Stilla. Czułość kryteriów, które opracowali Yamaguchi i wsp. [2], ocenia się na 93,5%, a ustalonych przez Cusha i wsp. [3] na 80,6%. W tab. I przedstawiono kryteria diagnostyczne opracowane przez trzech badaczy.

Choroba może przebiegać w postaci:

- 1) samoograniczającej się choroby (u 20% pacjentów), z występowaniem objawów systemowych, takich jak gorączka, zmiany skórne, powiększenie narządów, zapalenie błon surowiczych; u pacjentów obserwuje się remisję przez 4–12 mies. i nigdy nie stwierdza się nawrotu;
- 2) u ok. 50% pacjentów choroba ma charakter nawracający; okresy aktywności choroby są przerywane okresami pełnego zdrowia, trwającymi nawet kilka lat; u 2/3 pacjentów z tej grupy występuje tylko jeden nawrót choroby w czasie 10–136 mies. po typowym początku; u pozostałych chorych z tej grupy obserwowano nawet do 10 nawrotów choroby, z okresami przerwy (pełnego zdrowia) trwającymi ok. 3–48 mies.; kolejne zaostrzenia choroby charakteryzują się łagodniejszym przebiegiem niż klasyczny początek i można je leczyć mniejszymi dawkami leków;
- 3) ok. 25% przypadków przechodzi w przewlekłą zapalną chorobę stawów; u chorych z zajęciem wielu stawów na początku choroby lub w trakcie jej trwania, z zajęciem dużych stawów (barkowych, biodrowych) i antygenem zgodności tkankowej HLA-DR4 stwierdza się znacznie cięższy przebieg choroby, z dużą destrukcją stawów.

Rzadkie przypadki śmierci w chorobie Stilla występują po infekcji, uszkodzeniu wątroby, w przebiegu amyloidozy, zespołu DIC czy przy uszkodzeniu mięśnia sercowego.

## Cel pracy

Celem pracy było przedstawienie trudności diagnostycznych i przebiegu choroby u 19 pacjentów z rozpoznaną chorobą Stilla z początkiem w wieku dorosłym, leczonych w ośrodku autorów niniejszej pracy.

## Materiał i wyniki

Obserwacją objęto 19 chorych na chorobę Stilla z początkiem w wieku dorosłym, u których chorobę rozpoznano od 2000 do 2005 r.

**Tabela I.** Kryteria diagnostyczne choroby Still'a z początkiem w wieku dorosłym (AOSD) opracowane przez różnych autorów**Table I.** Diagnostic criteria in adult onset Still's disease by other authors

| Yamaguchi i wsp. [2]   | Cush i wsp. [3]   | Fautrel i wsp. [4]  |
|--|---|---|
| <b>kryteria duże</b><br>gorączka >39°C >1 tyg.<br>WBC* >10×10 <sup>9</sup> /l<br>zmiany skórne<br>bóle stawów >2 tyg.  | <b>2 punkty</b><br>gorączka >39°C<br>WBC* >12×10 <sup>9</sup> /l, ESR >40 mm/godz.<br>zmiany skórne<br>ankyloza nadgarstków<br>ujemny RF i brak ANA   | <b>kryteria duże</b><br>gorączka >39°C<br>neutrofilia 80%<br>przemijający rumień<br>bóle stawów<br>bóle gardła<br>glikozylowana ferrytyna <20%    |
| <b>kryteria małe</b><br>bóle gardła<br>limfadenopatia<br>splenomegalia<br>zaburzenia czynności wątroby<br>ujemny RF i brak ANA<br><br>rozpoznanie pewne<br>5 kryteriów, w tym 2 główne | <b>1 punkt</b><br>bóle gardła<br>zapalenie stawów<br>zapalenie błon surowiczych<br>ankyloza szyjna lub śródstopia<br>początek choroby <35 lat<br><br>prawdopodobna AOSD<br>10 pkt po 12 tyg. obserwacji<br>pewna AOSD – 10 pkt<br>przy 6-miesięcznej obserwacji | <b>kryteria małe</b><br>wysypka plamisto-grudkowa<br>WBC* >10×10 <sup>9</sup> /l<br><br><br>rozpoznanie<br>4 kryteria duże<br>lub 3 duże + 2 małe |

\*WBC – leukocytoza

W grupie tej badano 10 kobiet i 9 mężczyzn; wiek chorych wahał się od 23 do 64 lat, średnia wieku wynosiła 39,4 roku. W grupie „młodych dorosłych” (35 lat i poniżej) było 9 pacjentów (ok. 47%), w grupie w wieku 35–55 lat 9 chorych (ok. 47%), a w grupie powyżej 55 lat 1 pacjent.

Rozpoznanie ustalano 1–30 mies. od wystąpienia pierwszych objawów klinicznych (średnio w 6,6 mies.). Obserwacja pacjentów trwała 1–60 mies., średnio 25,6 mies.

Najstarszy pacjent, który w chwili rozpoznania miał 64 lata, w 22 mies. od rozpoznania i rozpoczęcia leczenia zmarł z objawami niewydolności krążenia w innym ośrodku.

## Objawy kliniczne

**Gorączka** – u wszystkich chorych na początku choroby stwierdzano charakterystyczną codzienną gorączkę powyżej 39°C. „Skoki” gorączki obserwowano 1–2 razy w ciągu doby, często w czasie godzin nocnych. Gorączka trwała zazwyczaj kilka godzin, a między „skokami” gorączki temperatura ciała była prawidłowa. Wzrost gorączki często poprzedzały dreszcze, a pod koniec następowały zlewne poty.

**Zmiany skórne** obserwowano na początku choroby u 14 chorych (ok. 74%), miały one najczęściej typowy charakter wysypki drobnoplamistej w kolorze łosiosowym lub plamisto-grudkowej na tułowiu, kończynach

i szyi. Zmiany skórne były bardziej widoczne w momencie najwyższej gorączki.

**Artralgie** – zmiany stawowe pojawiały się zwykle w kilka dni po wystąpieniu gorączki; u wszystkich chorych obserwowano bóle stawów na początku choroby. Najczęściej dotyczyły one stawów nadgarstkowych (18 chorych), kolanowych (14 chorych), ramiennych (13 chorych), a także łokciowych, śródstopia, biodrowych i innych. U większości chorych artralgię stwierdzano jednocześnie w kilku stawach, nasilała się ona w czasie gorączki.

W niektórych przypadkach oprócz dolegliwości bólowych obserwowano również obrzęki pojedynczych stawów, a niektórzy pacjenci zgłaszali poranną sztywność stawów.

W jednym przypadku, po 5 latach obserwacji, wykonano badanie radiologiczne stawów rąk, które wykazało zmiany w kościach nadgarstka o typie ankylozy.

**Limfadenopatia** – powiększenie węzłów chłonnych obserwowano u 6 z 19 chorych (ok. 32% badanych), dotyczyło ono głównie węzłów szyjnych, nadobojczykowych, podżuchwowych i pachowych. Węzły zazwyczaj były nieznacznie powiększone i niebolesne. W 2 przypadkach stwierdzono znacząco powiększone węzły chłonne szyjne, które pobrano do badania histopatologicznego i rozpoznano *lymphonodulitis non-specifica*.

Splenomegalię obserwowano u 8 chorych (42%), a hepatomegalię u 7 (37%).

**Tabela II.** Częstość występowania objawów klinicznych w chorobie Stilla podawana przez różnych autorów i w materiale własnym

**Table II.** The frequency of signs and symptoms in AOSD according to different authors and in own material

| Objawy              | Bray [1] (%) | Cush [5] (%) | W materiale własnym (%) |
|---------------------|--------------|--------------|-------------------------|
| gorączka            | 83–100       | 100          | 100                     |
| zajęcie stawów      | 98–100       | 93           | 100                     |
| zmiany skórne       | 87–90        | 92           | 74                      |
| limfadenopatia      | 48–74        | 65           | 32                      |
| splenomegalia       | 45–55        | 42           | 42                      |
| hepatomegalia       | 29–44        | 40           | 37                      |
| <i>pericarditis</i> | 24–37        | 30           | 21                      |
| bóle gardła         | 50–92        | –            | 57                      |
| ubytek masy ciała   | 19–76        | 50–60        | 31                      |

Bóle gardła towarzyszące zapaleniu gardła stwierdzano na początku choroby u 11 pacjentów (ok. 58%). Zapalenie błony śluzowej gardła najczęściej przebiegało bez zmian wysiękowych w migdałkach i nie uzyskiwano poprawy po intensywnym leczeniu antybiotykami.

U 4 chorych na początku choroby obserwowano zapalenie osierdzia (*pericarditis*), z wysiękiem płynu do worka osierdziowego; dwoje z tych chorych było leczonych na początku choroby na oddziałach intensywnej opieki kardiologicznej. U innych chorych utrzymywała się przewlekająca tachykardia w okresach bezgorączkowych, nawet po wielu miesiącach leczenia, a czasami nawet po normalizacji parametrów laboratoryjnych stanu zapalnego. Badania ultrasonograficzne serca wykazywały zmiany w postaci nieznacznie pogrubiałych płatków zastawki dwudzielnej, z łagodną niedomykalnością mitralną. Pacjenci ci wymagali przewlekłego stosowania leków z grupy  $\beta$ -blokerów.

Z innych objawów, które wystąpiły na początku choroby, obserwowano osłabienie, bóle mięśni, znaczący ubytek masy ciała, wysiękowe zapalenie opłucnej, zapalenie oskrzeli, zapalenie dróg moczowych, wypadanie włosów. W jednym przypadku początek choroby był dramatyczny – z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego, z objawami dużych napadów padaczkowych i utratą świadomości. U tej chorej wykonano badanie rezonansu magnetycznego głowy, które nie wykazało żadnych zmian patologicznych. Stwierdzono nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, sugerujące zagrożający zespół wykrzepiania śródnaczyniowego – DIC (wysokie stężenie D-dimerów, nieco obniżona liczba płytek krwi).

W tab. II zestawiono najczęstsze objawy i zmiany narządowe występujące u obserwowanych pacjentów.

Rozpoznanie choroby Stilla dorosłych ustalano, stosując kryteria, które opracowali Yamaguchi i wsp. (tab. I).

### Przebieg choroby

U 5 pacjentów stwierdzono samoograniczający się przebieg choroby, ze wszystkimi objawami klinicznymi na początku, które trwały zwykle 5–12 mies. Byli to głównie ludzie młodzi w wieku 23–35 lat w chwili rozpoznania. U 2 chorych choroba powracała, była przerywana okresami pełnego zdrowia, trwającymi kilka lat. U 7 pacjentów rozpoznano przewlekłą postać choroby. Chorzy musieli stale przyjmować leki i nigdy nie stwierdzono u nich remisji pozwalającej na ich odstawienie. U pozostałych chorych obserwacja był zbyt krótka, żeby można było ocenić typ przebiegu choroby.

### Leczenie

U wszystkich chorych leczenie prowadzono niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), glikokortykosteroidami, u 12 chorych kilkakrotnie stosowano na początku choroby wlewy dużych dawek metylprednizolonu (1000–3000 mg), a między wlewami podawano im doustnie steroidy w skojarzeniu z metotreksatem w dawce 10–15 mg/tydz.

### Badania laboratoryjne

Analizowano wyniki badań laboratoryjnych w grupie 19 pacjentów z AOSD. Leukocytozę w przedziale  $11,2\text{--}25,7 \times 10^9/\mu\text{l}$  z neutrofilią powyżej 80% stwierdzano

u 78,9% osób. Wszyscy chorzy mieli podwyższone wartości OB i stężenia CRP w surowicy, w tym u 94,7% badanych OB >50 mm/godz. i CRP >1,5 mg/dl. Trombocytozę powyżej  $400 \times 10^3/\mu\text{l}$  obserwowano u 52,6% pacjentów. Obniżone stężenie hemoglobiny (HGB) wykazano u 84,2% pacjentów. Wzrost aktywności enzymów wątrobowych AspAT w granicach 37–233 j./l stwierdzono u 31,5% chorych, a AlAT w granicach 48–244 j./l u 36,8% pacjentów. Obniżenie stężenia albumin w surowicy obserwowano u 84,2% badanych, a wzrost frakcji  $\gamma$ -globulin u 31,5%. U żadnego pacjenta nie wykazano obecności czynnika reumatoidalnego (RF) w klasie IgM ani przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) w surowicy.

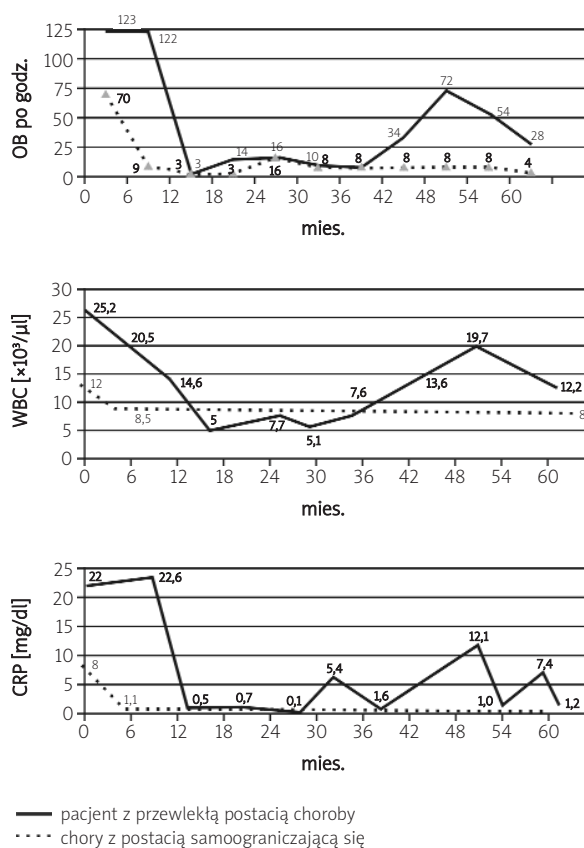
W badaniach kontrolnych wykonanych podczas leczenia lub po jego zakończeniu stwierdzono leukocytozę w przedziale  $9,2\text{--}24,8 \times 10^3/\mu\text{l}$  u 52,6% pacjentów. Podwyższone wartości OB utrzymywały się u 57,8% badanych, w tym 21% chorych miało OB >50 mm/godz., podwyższone stężenie CRP wykazano u 47,3%, w tym u 42,1% powyżej 1,5 mg/dl. U żadnego pacjenta nie stwierdzono trombocytozy powyżej  $400 \times 10^3/\mu\text{l}$ . Obniżone stężenie hemoglobiny (HGB) występowało u 15,7% badanych. Zwiększoną aktywność AspAT w surowicy w granicach 37–62 j./l wykazano u 15,7%, a AlAT w granicach 51–100 j./l u 26,3% badanych. Tylko u 17,6% chorych obserwowano nieznaczną hipoalbuminemię, a hipergammaglobulinemię u 5,8% pacjentów. Stwierdzono obniżenie stężenia  $\gamma$ -globulin w przedziale wartości 0,47–10,9% u 29,4% pacjentów z przewlekłą postacią choroby. Postępujące zmniejszenie stężenia  $\gamma$ -globulin było spowodowane głównie obniżeniem stężenia immunoglobuliny IgG, co zauważono w kilku przypadkach.

Na ryc. 1. przedstawiono wartości OB, leukocytów i białka CRP u pacjentów z postacią przewlekłą i samoograniczającą się choroby.

## Dyskusja

Rozpoznanie choroby Stilla przysparza klinicydom wiele trudności. Czas od wystąpienia pierwszych objawów klinicznych do rozpoznania jest bardzo długi, w materiale autorów wynosił 1–30 mies. (średnio 6,6 mies.). Według Cusha [3, 5] rozpoznanie AOSD jest możliwe po 3 mies. trwania objawów klinicznych, a ostateczne potwierdzenie rozpoznania może nastąpić po 6 mies. obserwacji, gdy spełnione są kryteria duże i małe, dające łączną sumę 10 punktów (tab. I).

Bardzo często na początku choroby pacjenci są hospitalizowani na oddziałach hematologicznych, z podejrzeniem choroby rozrostowej szpiku kostnego lub układu chłonnego, w związku z obserwowaną podwyższoną leukocytozą, trombocytozą, niedokrwistością, hepato-



**Ryc. 1.** Wykresy wartości OB, WBC (leukocyty) i stężenia CRP u pacjentów z postacią przewlekłą i samoograniczającą się choroby.

**Fig. 1.** The value of ESR, WBC and CRP of patients with chronic AOSD and of self-limiting AOSD.

splenomegalią czy istotnym powiększeniem obwodowych węzłów chłonnych.

W obserwowanych przez autorów przypadkach podwyższoną liczbę leukocytów na początku choroby stwierdzano u ok. 79% pacjentów, niedokrwistość u 84%, w tym u 3 badanych wykazano znacząco obniżoną wartość hemoglobiny (<8 g/dl), a zwiększoną liczbę płytek krwi powyżej  $400 \times 10^3/\mu\text{l}$  u 52% pacjentów. Podobne wyniki zanotowali inni badacze (tab. II i III).

Hepatomegalię obserwowano u 37%, splenomegalię u 42%, a limfadenopatię u 32% badanych. U 2 chorych węzły chłonne były znacząco powiększone, niebolesne, twarde. Obraz mógł sugerować chorobę rozrostową węzłów chłonnych, ale w wykonanych badaniach histopatologicznych stwierdzono odczynowe zapalenie węzłów chłonnych, które zmniejszyły się w ciągu 3–4 tyg. po rozpoczęciu leczenia. Soy i wsp. [6] opisali przypadek sugerujący istnienie możliwych pomyłek diagnostycznych związanych z badaniem histopatolo-

**Tabela III.** Wyniki badań laboratoryjnych u pacjentów z chorobą Stilla  
**Table III.** Laboratory findings in adult onset Still's disease

| Badanie                   | Bray [1] (%) | Cush [5] (%) | W materiale własnym (%) |
|---------------------------|--------------|--------------|-------------------------|
| zwiększenie OB            | 96–100       | 90           | 100                     |
| leukocytoza               | 71–97        | –            | 79                      |
| niedokrwistość            | 59–92        | –            | 84                      |
| zwiększenie liczby płytek | 52–62        | –            | 52                      |
| zwiększenie AspAT, AlAT   | 35–85        | 70           | 33                      |
| zwiększenie CRP           | –            | –            | 10                      |
| hipoalbuminemia           | 44–85        | 76           | 84                      |
| hipergammaglobulinemia    | –            | 50           | 31,5                    |

gicznym węzłów chłonnych. Przedstawili oni opis 20-letniej kobiety, u której w badaniu immunohistochemicznym rozpoznano chłoniaka złośliwego T-komórkowego, a po 2 tyg. zaobserwowano spontaniczne zmniejszenie się węzłów chłonnych po zastosowaniu jedynie niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Korkmaz i wsp. [7] opisali pacjenta, u którego na początku choroby stwierdzono chłoniaka złośliwego i zastosowano cykl chemioterapii, a w dalszej obserwacji rozpoznano chorobę Stilla. W przebiegu tej choroby częściej, podobnie jak w innych układowych chorobach tkanki łącznej, opisuje się przypadki wystąpienia chłoniaków złośliwych [8].

Powiększenie wątroby, często ze wzrostem aktywności enzymów w surowicy (AspAT, AlAT), hipoalbuminemią z hipergammaglobulinemią, może sugerować na początku chorobę wątroby i wymaga wykonania wielu badań w celu jej wykluczenia. W materiale wzrost aktywności enzymów AspAT i AlAT stwierdzano u 1/3 chorych, a hipoalbuminemię aż u 84% badanych. W tab. III porównano te wyniki z podawanymi w innych doniesieniach. Hipergammaglobulinemię obserwowano na początku u 6 chorych; u 5 pacjentów, u których rozpoznano przewlekłą postać choroby, rozpoznano po kilku latach postępujące obniżenie stężenia  $\gamma$ -globulin, głównie frakcji immunoglobuliny G. U jednej pacjentki stwierdzono wtórny zespół niedoboru przeciwciał, który klinicznie przejawiał się zwiększoną skłonnością do infekcji dróg oddechowych, a nawet wystąpieniem posocznicy, z wtórnym wstrząsem septycznym.

U 4 pacjentów rozpoznano wysiękowe zapalenie osierdzia, u 2 z nich diagnostykę rozpoczęto na oddziale kardiologicznym, z uwagi na dominujące objawy *pericarditis* z głośnym szmerem tarcia osierdziowego i tachy-

kardią. U 4 pacjentów utrzymywała się tachykardia, mimo braku cech *pericarditis*. Tachykardię obserwowano nawet po uzyskaniu klinicznej remisji choroby, pacjenci wymagali przewlekłego stosowania leków z grupy  $\beta$ -blokerów.

U jednej pacjentki choroba rozpoczęła się bardzo dramatycznie – wysoką gorączką ( $>40^{\circ}\text{C}$ ) utrzymującą się ponad 6 tyg., z objawami skazy krwotocznej w przebiegu rozpoznanego zespołu DIC; następnie wystąpiła niewydolność oddechowa z narastaniem śpiączki i napadem drgawek. Chorą leczono przez tydzień na oddziale intensywnej terapii z powodu śpiączki mózgowej. Mimo wielokrotnych posiewów krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego nie wyhodowano patogenu odpowiedzialnego za powyższe objawy. Po intensywnej antybiotykoterapii uzyskano powrót świadomości i stabilizację oddychania, ale wysoka gorączka utrzymywała się nadal. Dopiero zastosowanie pulsów metylprednizolonu spowodowało stopniowe ustąpienie gorączki i poprawę stanu ogólnego.

W materiale własnym u wszystkich 19 pacjentów występowały na początku choroby bóle stawów, najczęściej nadgarstkowych, kolanowych, łokciowych i ramiennych (tab. IV). Czasami towarzyszyły im obrzęki stawów i bóle mięśni. U kilku pacjentów, u których choroba przeszła w stan przewlekły, stwierdzono po kilku latach jej trwania zmiany radiologiczne w nadgarstkach, w postaci zwężenia szpar stawowych w obu nadgarstkach, z zatarciem ich obrysów, z licznymi geodami w kościach nadgarstków.

Cush i wsp. [5] uważają, że znaczna destrukcja stawów jest rezultatem wczesnego, postępującego uszkodzenia stawów z wtórnymi zmianami degeneracyjnymi. U 19% chorych obserwowano po kilku latach trwania

**Tabela IV.** Zmiany narządowe u pacjentów z chorobą Still'a  
**Table IV.** The sings and symptoms in adult onset Still's disease

| Lp. | Płeć | Wiek | Czas od pierwszych objawów do rozpoznania (mies.) | Czas obserwacji (mies.) | Gorączka | Zajęcie stawów                    | Zmiany skórne | Limfadenopatia | Splenomegalia | Hepatomegalia | Zajęcie serca | Inne objawy kliniczne               |
|-----|------|------|---|-------------------------|----------|-----------------------------------|---------------|----------------|---------------|---------------|---------------|-------------------------------------|
| 1.  | M    | 47   | 1,5   | 29                      | 40°C     | nadgarstki, barki                 | -             | -              | -             | +             | pericarditis  | pleuritis, ubytek masy ciała        |
| 2.  | M    | 35   | 2   | 60                      | 39°C     | łokcie, barki, biodra             | -             | -              | -             | -             | -             | zapalenie gardła                    |
| 3.  | K    | 55   | 1   | 36                      | 40°C     | nadgarstki, kolana, stopy         | +             | -              | -             | -             | tachykardia   | zapalenie gardła                    |
| 4.  | M    | 34   | 7   | 3                       | 39°C     | nadgarstki, biodra, stopy         | -             | -              | -             | -             | -             | infekcja dróg moczowych             |
| 5.  | K    | 55   | 15  | 24                      | 39°C     | nadgarstki, stopy, kolana         | +             | -              | -             | -             | -             | zapalenie gardła                    |
| 6.  | M    | 64   | 12  | 18                      | 39°C     | nadgarstki, stopy, kolana, łokcie | +             | -              | +             | -             | -             | zapalenie gardła                    |
| 7.  | K    | 29   | 2,5   | 18                      | 39°C     | nadgarstki, stopy, kolana, łokcie | +             | +              | -             | -             | -             | zapalenie gardła, ubytek masy ciała |
| 8.  | K    | 23   | 2   | 24                      | 39°C     | nadgarstki, stopy, kolana, barki  | +             | +              | +             | +             | pericarditis  | zapalenie gardła, bronchitis        |
| 9.  | M    | 39   | 2   | 7                       | 40°C     | nadgarstki, stopy, kolana, barki  | -             | -              | -             | -             | tachykardia   | ubytek masy ciała, zapalenie dziąsł |
| 10. | K    | 46   | 6   | 48                      | 40°C     | nadgarstki, stopy, barki          | +             | -              | +             | +             | tachykardia   | zapalenie gardła, ubytek masy ciała |
| 11. | M    | 46   | 10  | 8                       | 40°C     | nadgarstki, łokcie, kolana, barki | +             | -              | +             | +             | -             | zapalenie gardła                    |
| 12. | M    | 43   | 4,5   | 1                       | 40°C     | nadgarstki, kolana, stopy         | -             | +              | -             | -             | -             | ubytek masy ciała, wypadanie włosów |
| 13. | M    | 29   | 12  | 42                      | 39°C     | nadgarstki, łokcie, kolana, barki | +             | -              | +             | -             | pericarditis  | osłabienie                          |
| 14. | K    | 33   | 7   | 54                      | 40°C     | nadgarstki, łokcie, kolana, barki | +             | +              | +             | +             | -             | osłabienie                          |
| 15. | K    | 26   | 3   | 12                      | 39°C     | nadgarstki, łokcie, kolana, barki | +             | -              | -             | -             | -             | zapalenie gardła                    |
| 16. | K    | 46   | 30  | 60                      | 40°C     | nadgarstki, łokcie, kolana, barki | +             | +              | +             | +             | pericarditis  | zapalenie gardła, bóle mięśni       |
| 17. | K    | 40   | 2   | 9                       | 40°C     | nadgarstki, łokcie, kolana, barki | +             | -              | +             | +             | tachykardia   | zapalenie gardła, drgawki, DIC      |
| 18. | M    | 33   | 3,5   | 3                       | 40°C     | nadgarstki, łokcie, kolana, barki | +             | -              | -             | -             | -             | ubytek masy ciała, osłabienie       |
| 19. | K    | 25   | 2,5   | 30                      | 40°C     | nadgarstki, łokcie, barki         | +             | +              | -             | -             | -             | osłabienie, bóle mięśni             |
|     |      | 39,4 | 6,6   | 25,6                    | 100%     |                                   | 74%           | 32%            | 42%           | 37%           |               |                                     |

choroby ankylozę śródnadgarstkową, a u 12% ankylozę szyjną.

Zmiany nadżerkowe i okołostawowe osteopenie rzadko występują w chorobie Stilla i zazwyczaj dotyczą dużych stawów. Według tych obserwacji biopsja błony maziowej stawów nie wykazuje charakterystycznych zmian, stwierdza się cechy przewlekłego zapalenia błony maziowej z proliferacją komórek wyściółki i nacieczeniem komórek jednojądrowych wokół naczyń krwionośnych. Chorobę Stilla dorosłych trzeba więc różnicować w okresie początkowym z reumatoidalnym zapaleniem stawów z towarzyszącą gorączką lub z innymi układowymi chorobami tkanki łącznej. W różnicowaniu pomocne są oznaczenia obecności przeciwciał przeciwjądrowych i czynnika reumatoidalnego. W badanym materiale nie stwierdzono obecności tych markerów u żadnego pacjenta. Niewykrycie markerów w surowicy krwi jest jednym z kryteriów rozpoznania opracowanych przez Yamaguchi i wsp. oraz Cusha i wsp. (tab. I).

W związku z trudnościami w diagnozowaniu choroby Stilla z początkiem w wieku dorosłym trwają poszukiwania markera, który byłby specyficzny tylko dla tej jednostki chorobowej. Wydawało się, że tym markerem będzie stężenie ferrytyny w surowicy krwi. Ferrytyna jest białkiem ostrej fazy i niewielkie jej zwiększenia występują w wielu jednostkach chorobowych, jednak w chorobie Stilla stężenie ferrytyny w fazie ostrej bywa zazwyczaj znacząco podwyższone; wg różnych autorów u ok. 50% pacjentów z AOSD wykazano stężenia ferrytyny powyżej 4000 ng/ml (norma 40–200 ng/ml), ale obserwowano też stężenia 4000–30 000 ng/ml, a nawet wyższe [9]. Okazało się jednak, że użyteczność oznaczania ferrytyny w diagnostyce AOSD jest ograniczona, ponieważ bardzo wysokie jej stężenia stwierdza się również w innych jednostkach chorobowych, np. w zespole aktywacji makrofagów, hemochromatozie, białaczkach, posocznicy czy innych.

Dalsze obserwacje i badania pozwoliły ustalić, że w chorobie Stilla znacząco zwiększa się stężenie ferrytyny nieglikozylowanej, natomiast istotnie obniża się stężenie ferrytyny glikozylowanej. Fautrel i wsp. [10] zakwalifikowali stężenie ferrytyny glikozylowanej poniżej 20% do kryteriów diagnostycznych choroby. Zaobserwowano, że stężenie ferrytyny koreluje z aktywnością choroby i wraca do wartości prawidłowych, gdy obserwuje się remisję choroby.

W badanym materiale stężenie ferrytyny oznaczano u kilku pacjentów i stwierdzono jego korelację z aktywnością choroby.

W leczeniu AOSD w początkowym okresie stosuje się zazwyczaj antybiotyki i niesteroidowe leki przeciwzapalne. Stosowanie NLPZ w monoterapii daje niewielką skuteczność, poprawę obserwowano tylko u 7–15%

chorych [11]. Największą skuteczność stwierdzano po zastosowaniu indometacyny czy naproksenu.

Znacznie większą skuteczność w leczeniu AOSD wykazują kortykosteroidy stosowane w postaci doustnej (prednizon) w dawce dobowej 0,5–1 mg/kg m.c. lub w postaci dożylniej (metylprednizonon) podawany w pulsach 1–3-dniowych w łącznej dawce do 3 g [12–14]. Zazwyczaj jednak stosowanie samych kortykosteroidów, zwłaszcza w postaciach AOSD o przewlekłym przebiegu, wydaje się mało skuteczne. Najczęściej wprowadza się wówczas środki z grupy leków modyfikujących przebieg choroby, takie jak metotreksat (dawka 7,5–20 mg/tydz.), cyklosporyna (2,5–5 mg/dobę), leflunomid, azatiopryna czy difosforan chlorochiny.

Istnieje grupa chorych z AOSD, która opornie reaguje na tradycyjne leki modyfikujące przebieg choroby i kortykosteroidy. Próbuje się u tych pacjentów stosować leki biologiczne, takie jak infliksymab, etanercept, anakinra czy rituksymab [15–21]. Z różnych doniesień wynika, że dzięki zastosowaniu tych leków można uzyskać remisję choroby u pacjentów opornych na leczenie tradycyjne i zredukować dawkę kortykosteroidów.

W szpitalu, w którym pracują autorzy, pacjenci byli leczeni NLPZ, dożylnymi wlewami immunoglobulin, prednizonem, wlewami metylprednizononu oraz metotreksatem. Leczenie to było skuteczne i pozwalało uzyskać remisję choroby.

Być może wczesne zastosowanie leków biologicznych pozwoliłoby szybciej uzyskać remisję choroby, ograniczyć niepożądane działanie stosowanej kortykosteroidoterapii czy nawet zmniejszyć częstość rozwoju przewlekłych postaci choroby.

## Piśmiennictwo

1. Bray VJ. Adult-onset Still's disease. In: Rheumatology secrets. Sterling GW (ed.) Hanley, Belfus, INC/Philadelphia 1996: 162-164.
2. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992; 19: 424-430.
3. Cush JJ, Medsger TA Jr, Christy WC, et al. Adult-onset Still's disease. Clinical course and outcome. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 186-194.
4. Fautrel B, Zing E, Golmard JL, et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset Still's disease. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 194-200.
5. Cush JJ. Adult-onset Still's disease. *Bull Rheum Dis* 2000; 49: 1-4.
6. Soy M, Ergin M, Paydas S. Lymphadenopathy in adult-onset Still's disease mimicking peripheral T-cell lymphoma. *Clin Rheumatol* 2004; 23: 81-82.
7. Korkmaz C, Aslan V, Tel N, et al. A case of adult-onset Still's disease mimicking lymphoma. *Congress Book of Turkish National Congress of Rheumatology, Antalya, Turkey* 1998; 189.
8. Trotta F, Dovigo L, Scapoli G, et al. Immunoblastic malignant lymphoma in adult-onset Still's disease. *J Rheumatol* 1993; 20: 1788-1792.



9. Akritidis N, Giannakakis J, Giouglis T. Ferritin levels and response to treatment in patients with adult Still's disease. *J Rheumatol* 1996; 23: 201-202.
10. Fautrel B, LeMoel G, Saint-Marcoux B, et al. Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2001; 28: 322-329.
11. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 564-572.
12. Bisagni-Faure A, Job-Deslandre C, Menkes CJ. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in Still's disease. *J Rheumatol* 1992; 19: 1487-1488.
13. Fautrel B, Borget C, Rozenberg S, et al. Corticosteroid sparing effect of low dose methotrexate treatment in adult Still's disease. *J Rheumatol* 1999; 26: 373-378.
14. Khraishi M, Fam AG. Treatment of fulminant adult Still's disease with intravenous pulse methylprednisolone therapy. *J Rheumatol* 1991; 18: 1088-1090.
15. Fautrel B, Sibilia J, Mariette X, et al. Tumor necrosis factor alpha blocking agents in refractory adult Still's disease: an observational study of 20 cases. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 262-266.
16. Kokkinos A, Iliopoulos A, Greka P, et al. Successful treatment of refractory adult-onset Still's disease with infliximab. A prospective, non comparative series of four patients. *Clin Rheumatol* 2004; 23: 45-49.
17. Kumari R, Uppal SS. Prolonged remission in adult-onset Still's disease with etanercept. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 106-108.
18. Lewicki M, Kotulska A, Kucharz EJ. Zastosowanie etanerceptu w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i choroby Still'a z początkiem w wieku dorosłym. *Pol Arch Med Wewn* 2005; 113: 505-508.
19. Prajs K, Fliciński J, Brzosko M. Cyklosporyna A w leczeniu choroby Still'a. *Reumatologia* 2006; 44: 381-383.
20. Fitzgerald AA, Leclercq SA, Yan A, et al. Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1794-1803.
21. Ahmadi-Simab A, Lamprecht P, Jankowiak C, Gross WL. Successful treatment of refractory adult onset Still's disease with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1117-1118.