

KASUISTIK

## Hyperferritinämie beim Still-Syndrom des Erwachsenen und reaktives hämophagozytisches Syndrom

R. Christian Zollner<sup>⊙</sup>, Peter Kern<sup>⊙</sup>, Helmuth Steininger<sup>⊙</sup>,  
Joachim R. Kalden<sup>⊙</sup>, Bernhard Manger<sup>⊙</sup>

ZUSAMMENFASSUNG

□ Es wird der letale Verlauf eines Still-Syndroms des Erwachsenen bei einem 46jährigen Patienten beschrieben. Die Diagnose wurde nach den 1992 von Yamaguchi vorgeschlagenen Diagnosekriterien gestellt. Etwa neun Monate nach der Erstmanifestation von Fieberschüben kam es zu einer raschen Verschlechterung des Allgemeinbefindens und zunehmender Hepatosplenomegalie. Parallel hierzu trat eine progrediente Panzytopenie und eine ausgeprägte Hyperferritinämie auf. Eine tranjuguläre Leberbiopsie erbrachte den histologischen Nachweis eines hämophagozytischen Syndroms. Das Krankheitsbild war therapierefraktär, und es kam zum Auftreten einer Verbrauchskoagulopathie und zur hepatischen und respiratorischen Insuffizienz, an der der Patient verstarb.

□ Der Zusammenhang zwischen Morbus Still und reaktivem hämophagozytischem Syndrom und mögliche pathogenetische Mechanismen werden diskutiert.

Schlüsselwörter: Still-Syndrom · Hyperferritinämie · Reaktives hämophagozytisches Syndrom

*Med. Klin. 92 (1997), 494–498.*

SUMMARY

Hyperferritinemia in Still's Disease of the Adult and Reactive Hemophagocytic Syndrome

□ This report describes the fatal outcome of a case of adult onset Still's disease in a 46-year old man. The diagnosis was made according to the 1992 criteria, proposed by Yamaguchi. Nine months after the initial disease manifestations a rapid deterioration with progressive hepatosplenomegaly developed. In parallel, pancytopenia and marked hyperferritinemia could be detected. Tranjugular liver biopsy revealed the presence of a hemophagocytic syndrome. The course of the disease was refractory to any form of treatment and the patient died from disseminated intravascular coagulation, hepatic and pulmonary failure.

□ Pathogenetic mechanisms and possible associations between Still's disease and reactive hemophagocytic syndrome are discussed.

Key Words: Still's disease · Hyperferritinemia · Reactive hemophagocytic syndrome

*Med. Klin. 92 (1997), 494–498.*

1971 wurden erstmals 14 erwachsene Patienten mit einem der systemischen Form der juvenilen chronischen Arthritis (Still-Syndrom) analogen Krankheitsbild beschrieben [6]. Inzwischen ist das Still-Syndrom des Erwachsenen (adult onset Still's disease, AOSD) als eigenständige Erkrankung, charakterisiert durch eine Trias aus Fieber, flüchtigem Exanthem und Gelenkbefall gut definiert. Die Varianz der klinischen Bilder und das Fehlen von spezifischen Laborparametern erschweren jedoch weiterhin häufig die Diagnosefindung. Unlängst erschienene Arbeiten berichten über exzessive Serumferritinerhöhungen bei aktivem Krankheitsverlauf [24, 35, 38]. Hyperferritinämien dieser Größenordnung ( $\geq 3000$  ng/ml) wurden neben Eisenspeichererkrankungen auch bei malignen Histozytosen oder dem reaktiven hämophagozytischen Syndrom beobachtet [12]. Die Diagnose des seltenen reaktiven hämophagozytischen Syndroms im Rahmen einer zumeist viralen Grunderkrankung erfordert den histomorphologischen Nachweis (aus Knochenmark, Lymphknoten oder Leber) einer Proliferation von Histozyten mit hämophagozytischer Aktivität, das heißt einer potentiell reversiblen Phagozytose körpereigener Blutzellen. Bei den Laborwerten imponiert in der Regel eine Panzytopenie [28]. Die klinischen Befunde (Fieber, Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathien) können hierbei denen des AOSD durchaus ähneln, der Verlauf ist indes in etwa 60% der Fälle innerhalb kürzester Zeit letal [13, 44]. Wir berichten über einen Patienten mit exzessiver Hyperferritinämie, bei dem als fulminant ablaufende Komplikation eines AOSD ein hämophagozytisches Syndrom auftrat.

FALLBESCHREIBUNG

Der 46jährige Patient wurde im März 1994 wegen seit neun Monaten rezidi-

<sup>⊙</sup> Medizinische Abteilung (Chefarzt: Priv.-Doz. Dr. A. Weigl), Klinikum Deggendorf.

<sup>⊙</sup> Medizinische Klinik III mit Poliklinik (Direktor: Prof. Dr. J. R. Kalden) der Universität Erlangen-Nürnberg und

<sup>⊙</sup> Pathologisches Institut (Direktor: Prof. Dr. T. Kirchner) der Universität Erlangen-Nürnberg.

vierender, therapierefraktärer Fieberschübe, einhergehend mit einer Gewichtsabnahme von 9 kg in einer auswärtigen Klinik stationär aufgenommen. Bei Aufnahme des im Allgemeinzustand reduzierten Patienten bestand regelmäßige Ruhetachykardie um 110/min. Der übrige körperliche Untersuchungsbefund war, mit Ausnahme eines gering geröteten Rachenringes bei Z. n. Tonsillektomie unauffällig.

In den Laborwerten zeigte sich eine BKS-Beschleunigung von 55 mm/h, eine mäßige Erhöhung der Akut-Phase-Proteine (CRP,  $\alpha_2$ -Globulin, Fibrinogen), eine normale Leukozytenzahl von 5 300/ml, eine normochrome Anämie mit einem Hb von 10,9 g/dl sowie eine Erhöhung der GPT auf 28 U/l, der AP auf 263 U/l und der  $\gamma$ GT auf 102 U/l. Mehrere Blut- und Urinkulturen sowie Rachenabstrich blieben ohne Nachweis pathogener Keime. Der Antistreptolysininter (AST) war nicht erhöht, die Hepatitisserologie negativ. Das EKG zeigte eine Sinustachykardie, transösophageale Echokardiographie und Röntgenaufnahme des Thorax waren unauffällig. Die abdominelle Sonographie zeigte eine mäßige Splenomegalie (15 cm kraniokaudal).

Im stationären Verlauf hatte der Patient vorwiegend abends rezidivierende Fieberschübe bis 41°C, Halsschmerzen sowie Arthralgien in beiden Schultergelenken. Bei skelettszintigraphisch imponierender Mehranreicherung im linken Schultergelenk zeigten sich in der entsprechenden konventionellen Röntgenaufnahme keine Auffälligkeiten. Im Leberbiopsat fand sich zu diesem Zeitpunkt nur eine unspezifische mesenchymale Aktivierung. Nach sorgfältigem Ausschluß einer infektiösen oder neoplastischen Grunderkrankung wurde die Verdachtsdiagnose eines Still-Syndroms des Erwachsenen gestellt und eine Corticoidtherapie in zur Aktivitätskontrolle erforderlicher Dosis von initial 120 mg Methylprednisolon/die eingeleitet. Da jedoch, nach zunächst gutem Erfolg im weiteren auch hierunter Fieber auftrat, erfolgte im April 1994 die stationäre Aufnahme in unserer Klinik.

In den Laborwerten zeigte sich im Verlauf nun eine Zunahme der entzündlichen Aktivität (Blutsenkungsreaktion 88 mm/h, C-reaktives Protein 96 mg/l, Gesamteiweiß erniedrigt auf

5,4 g/dl [Albumin 48,3%,  $\alpha_1$ -Globulin 5,4%,  $\alpha_2$ -Globulin 11,7%,  $\beta$ -Globulin 17,1%,  $\gamma$ -Globulin 17,5%], Fibrinogen 532 mg/dl, Haptoglobin 384 mg/dl), eine Progredienz der hepatischen Beteiligung (GOT 38 U/l, GPT 51 U/l,  $\gamma$ GT 199 U/l, AP 694 U/l, Cholinesterase 507 U/l, LDH 615 U/l) sowie eine zunehmende Panzytopenie (Leukozyten 3 300 /ml, im Differentialblutbild 8% Stabkernige, 66% Segmentkernige, 1% Basophile, 17% Lymphozyten, 7% Monozyten, 1% Plasmazellen, Hämoglobin 10,4 g/dl, MCH 24,6 pg, Retikulozyten 9‰, Thrombozyten 80 000/ml). Weiterhin imponierten eine exzessive Ferritinerhöhung von 4195 ng/ml (vor Erythrozytensubstitution), bei erniedrigtem Serumeisen von 14  $\mu$ g/dl sowie ein Anstieg der Triglyceride auf 728 mg/dl. Bei den immunologischen Laborbefunden waren die Serumkomplemente C3 198 mg/dl, C4 52 mg/dl und das  $\beta_2$ -Mikroglobulin 3,8 mg/l erhöht. Unauffällig waren Coombs-Test, Immunglobuline G, A und M, Rheumafaktoren, antinukleäre Antikörper, anti-DNA-Antikörper, antimitochondriale Antikörper, c-ANCA, p-ANCA und ACE. Die Lymphozytenphänotypisierung ergab eine Lymphopenie aller Subpopulationen bei normalem CD 4/CD 8-Verhältnis.

Die zytologische und histologische Aufarbeitung der Yamshidi-Beckenkamm punktion erbrachte ausschließlich

reaktive Knochenmarksveränderungen mit linksverschobener Hämatopoiese aller drei Reihen. Die Sonographie des Abdomens zeigte eine, im Vergleich zum Vorbefund zunehmende Vergrößerung von echoverdichteter Leber (19 cm kraniokaudal, 19 cm sagittal) und Milz (18 cm kraniokaudal). Bei der Endoskopie des oberen Gastrointestinaltraktes fanden sich im Bereich des Magens multiple akute hämorrhagische Erosionen.

Die Arbeitsdiagnose lautete aktive Verlaufsform eines Still-Syndroms des Erwachsenen. Auch unter weiterhin fortgeführter Steroidmedikation mit Methylprednisolon 60 mg/die waren regelmäßig abendliche Fieberschübe bis 41°C zu beobachten. Die intensive mikrobiologische, virologische und immunologische Diagnostik erbrachte keine richtungweisenden Befunde. Wegen der, bei zunehmender Hepatosplenomegalie progredienten intrahepatischen Cholestase wurde eine erneute, nun transjuguläre diagnostische Leberpunktion durchgeführt. Im Biopsat zeigte sich eine ausgeprägte Sternzellaktivierung mit Erythrophagozytose, im Sinne eines hämophagozytischen Syndroms (Abbildung 1). Immunhistochemische Reaktionen für Herpesvirus- und EBV-Antigen waren negativ.

Nach intravenöser Gabe von polyvalenten Immunglobulinen sowie empirischer Antibiose mit Imipenem und Erythromycin wurde daher eine Hoch-

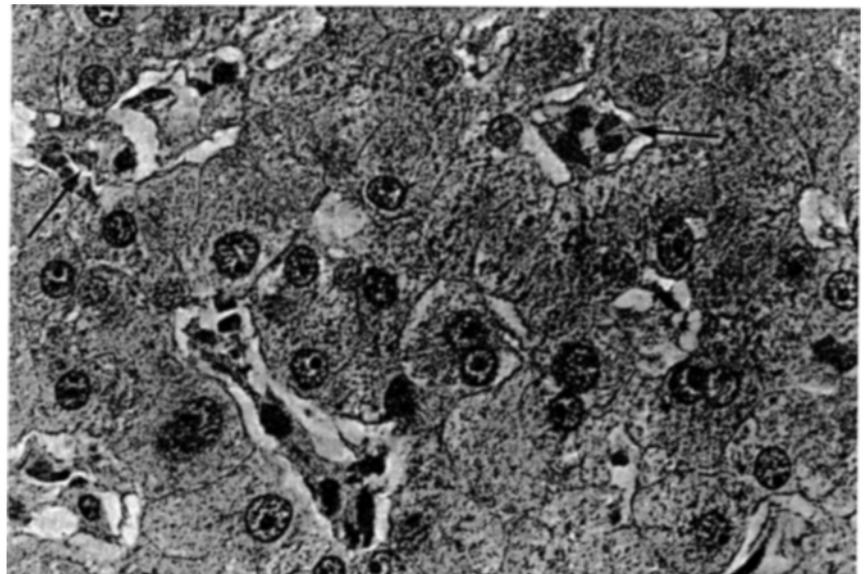


Abbildung 1. Lebergewebe mit deutlicher Sternzellaktivierung und Erythrophagozytose (Pfeile). H. E.  $\times$  1200.

## KASUISTIK

dosis-Corticoid-Stoßtherapie mit 1g/ die Prednisolon intravenös an drei konsekutiven Tagen eingeleitet. Die Anämie wurde indes zunehmend substituitionsbedürftig, auch die Thrombopenie war weiter progredient (22 000/ ml). Im weiterhin hochfibrilen, foudroyant fortschreitenden Verlauf entwickelten sich nachfolgend Zeichen der Verbrauchskoagulopathie sowie eine hepatische und respiratorische Insuffizienz. Auch unter hohen inspiratorischen Sauerstoffkonzentrationen war beim radiologischen Bild eines ARDS eine nur unzureichende Oxygenierung zu erreichen. Der Patient verstarb trotz intensiver Therapiemaßnahmen in der siebten Woche nach stationärer Erstaufnahme im Multiorganversagen. Eine Obduktion wurde nicht durchgeführt.

## DISKUSSION

Das Still-Syndrom des Erwachsenen wurde von Bywaters als eine der systemischen juvenilen Arthritis ähnliche, durch das Auftreten im Erwachsenenalter jedoch eigenständige Entität beschrieben [6]. Wenngleich seither nur etwa 500 Fälle publiziert wurden, liegen Inzidenz und Prävalenz wohl höher als hieraus anzunehmen wäre. Frauen und Männer sind in gleicher Häufigkeit, in jedem Alter [37], bevorzugt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr [1] betroffen. Klinisch wegweisend ist wie bei der juvenilen Form die Trias aus Fieber, flüchtigem Exanthem und Gelenkbefall. Die Fieberschübe über 39°C von oft plötzlichem Beginn treten, eingeleitet von Schüttelfrost vorwiegend abends auf. Morgens ist der Patient erneut apyretisch. Mit dem Fieber kommt es in 88% der Fälle zur Ausbildung eines körperstammbetonten morbilliformen Exanthems, bestehend aus makulopapulösen oder urtikariellen, typischerweise lachsfarbenen Effloreszenzen [14]. Histomorphologische Untersuchungen der Hautläsionen zeigten unspezifisch ein Ödem der oberflächlichen Dermis sowie ein diffuses, bevorzugt perivaskuläres polymorphes Infiltrat [22]. Eine Gelenkbeteiligung findet sich im Verlauf bei 92% der Patienten. Die Intensitätsverteilung reicht hierbei von rasch reversiblen Arthralgien bis zu einer chronisch-destruierenden Polyarthritis [4, 11, 34]. Zu dieser Trias treten fakultativ: (Häufigkeiten aus 475 Fällen

## Major-Kriterien

1. Fieber  $\geq 39^\circ$  C, Dauer 1 Woche oder länger
2. Arthralgien von mindestens 2 Wochen Dauer
3. Typisches Exanthem
4. Leukozytose (10 000/mm<sup>3</sup> oder höher) mit mindestens 80% Neutrophilen

## Minor-Kriterien

1. Halsschmerzen
2. Lymphadenopathie und/oder Splenomegalie
3. Leberdysfunktion (Erhöhung von Transaminasen und/oder LDH nach Ausschluß hepatotoxischer Noxen, einschließlich Medikamente)
4. Negative Rheumafaktoren und negative antinukleäre Antikörper

## Ausschluß-Kriterien

1. Infektionen
2. Malignome
3. Rheumatische Erkrankungen

*Tabelle 1. Diagnosekriterien des Still-Syndroms des Erwachsenen (nach Yamaguchi et al. [46]). Die Diagnose des adulten Still-Syndroms erfordert das Vorliegen von fünf oder mehr Kriterien, davon mindestens zwei aus der Major-Gruppe.*

in der Literatur [10, 17, 23, 24, 26, 27, 45] und sieben nicht publizierten Fällen im eigenen Krankengut) Gewichtsverlust  $> 10\%$  (58%), Halsschmerzen sine materia (60%), Myalgien (53%), Lymphadenopathien (58%), Splenomegalie (45%) und Hepatomegalie (37%) sowie auf eine Systemerkrankung hinweisende viszerale Beteiligungen: Perikarditis (23%), Pleuritis (23%), Pneumonitis (10%), abdominelle Schmerzen (15%), sehr selten Myokarditis, Glomerulonephritis und neurale Beteiligung [5, 18, 33, 41, 42]. Die Laborbefunde sind wenig spezifisch. Neben einer Erhöhung von BSG, C-reaktivem Protein und  $\alpha_2$ -Globulin findet sich typischerweise eine Leukozytose  $\geq 10\,000/\text{ml}$  (94%) mit mindestens 80% neutrophilen Granulozyten (84%) sowie mäßig erhöhte Transaminasen (74%). Antinukleäre Antikörper und Rheumafaktoren sind negativ. Die Serumkomplemente C3 und C4 sind, in Abgrenzung zu Erkrankungen mit vaskulitischer Komponente, normal oder erhöht.

1992 wurden von Yamaguchi et al. [46] aus der Analyse von 90 AOSD-Patienten die in Tabelle 1 dargestellten Diagnosekriterien vorgeschlagen. Demnach erfüllt der geschilderte Patient sechs der in dieser Zusammenstellung genannten Kriterien des AOSD, davon zwei der Major-Gruppe. Untypisch ist in dem beschriebenen Fall die Abwesenheit einer Hautbeteiligung, was möglicherweise durch die auswärts frühzeitig begonnene Corticosteroidtherapie bedingt ist. Ebenso ist keine Leukozytose nachweisbar, vielmehr bildet sich im Krankheitsverlauf eine zunehmende Leukopenie aus, was wir, wie unten diskutiert, als Ausdruck des sich entwickelnden hämophagozytischen Syndroms interpretieren.

Es besteht eine direkte Relation zwischen der Serumferritinkonzentration und dem Speichereisengehalt des retikulohistiozytären Systems bzw. allgemein der Körpereisenreserve [38]. Ein erhöhtes Ferritin weist daher in erster Linie auf eine Eisenüberladung des Organismus hin. „Unspezifische“ Hyperferritinämien können auch im Rahmen von Entzündungen oder Infektionen auftreten, bei denen vermehrt proinflammatorische Zytokine (Tumor-Nekrose-Faktor  $\alpha$ , Interleukin-1, Interleukin-6) freigesetzt werden [8]. Diese Zytokine vermitteln eine Entzündungsreaktion, die charakterisiert ist durch Fieber, Leukozytose und die hepatische Synthese von Akut-Phase-Proteinen wie CRP, Haptoglobin, Fibrinogen und Ferritin. Experimentell konnte gezeigt werden, daß Interleukin-1 die Synthese von Ferritin in humanen Hepatomzellen induziert [31].

Starke Hyperferritinämien ( $\geq 1000$  ng/ml) sind auch beim AOSD beschrieben worden [46]. Die Ferritinspiegel korrelieren mit der Erkrankungsaktivität und sind unabhängig von dem Vorliegen einer Leberbeteiligung [24, 27]. Die Entzündungskonstellation allein kann indes die extremen Ferritinkonzentrationen beim aktiven AOSD nicht hinreichend erklären, da ähnliche Werte bei vergleichbar hochentzündlichen Ereignissen, wie bei Autoimmunerkrankungen oder bei Sepsis in der Regel nicht beobachtet werden. Ferritinproteine werden hier möglicherweise zusätzlich, nicht von hepatischen Zellen, sondern von aktivierten Makrophagen produziert, die für die Pathogenese des

AOSD von Bedeutung sind [3, 20]. Von Interesse in diesem Zusammenhang ist auch die Beobachtung von van Reeth et al., daß sich der Glykosylierungsgrad der beim AOSD erhöht nachweisbaren Ferritine von dem bei anderen Erkrankungen unterscheidet [38].

Eine wichtige Differentialdiagnose der in der Entzündungskonstellation exzessiven Hyperferritinämie ist das hämophagozytische Syndrom [12]. Mit diesem Begriff beschreibt man die Proliferation von zytomorphologisch benignen Histozyten mit im Vordergrund stehenden hämophagozytischen Eigenschaften, welche reaktiv auftritt, im Rahmen einer chronischen Entzündung oder einer gestörten Immunantwort [13, 28, 44]. Diese Entität wurde 1979 von Risdall et al., nach Abgrenzung von den malignen Histozytosen als „virus-associated hemophagocytic syndrome“ erstmals eigenständig definiert [30]. Über weitere nicht-virale Grunderkrankungen wie bakterielle [29] und parasitäre Infektionen [19], Lymphome [16] sowie Kollagenosen [43] (Tabelle 2) wurde seither berichtet, man spricht daher nun generalisierend vom „reaktiven hämophagozytischen Syndrom“. Das Krankheitsbild ist gekennzeichnet durch einen deutlich reduzierten Allgemeinzustand mit Fieber und Hepatosplenomegalie. Bei den Laborbefunden imponieren Panzytopenie, Zeichen der Koagulopathie und Hypertriglyceridämie [2]. Diagnostisch

<b>Infektionen</b>	
Viren	Epstein-Barr, Zytomegalie, Herpes simplex, Varizella-Zoster, Rubella
Bakterien	Mykobakterien, Brucella, Serratia, Pneumokokken, Staphylokokken, Haemophilus, Mykoplasmen, Coxiella, Salmonella typhi
Pilze	Candida, Histoplasma, Cryptococcus
Parasiten	Leishmania donovani, Babesia
<b>Neoplasien</b>	Non-Hodgkin-Lymphome, Hodgkin-Lymphome, Plasmozytom, akute und chronische Leukämien, Magen- und Ovarialkarzinom
<b>Systemerkrankungen</b>	Kawasaki-Syndrom, Lupus erythematodes, angeborene und erworbene Immundefizienzsyndrome

Tabelle 2. Grunderkrankungen beim reaktiven hämophagozytischen Syndrom (nach Wong et al. [43]).

entscheidend ist der histomorphologische Nachweis hämophagozytischer Histozyten in Knochenmark, Lymphknoten oder Leber. Die Therapie ist, neben symptomatischen Maßnahmen im wesentlichen auf die Beeinflussung der Grunderkrankung ausgerichtet.

Unser Patient präsentierte initial, bei unauffälliger Leber- und Knochenmarkshistologie das Bild eines AOSD. Vor dem Hintergrund einer massiven Ferritinerhöhung reflektierte die sich entwickelnde Panzytopenie das Auftreten eines hämophagozytischen Syndroms, als wenngleich seltene so doch schwerste Komplikation des AOSD. Daß dieses durch eine inapparente, durch die Corticoidtherapie begünstigte Infektion ausgelöst wurde, kann freilich auch bei negativem Erregernachweis nicht definitiv ausgeschlossen wer-

den. Wie die Übersicht der bislang publizierten fünf Fälle zeigt (Tabelle 3), wurde eine Virusassoziation in drei Fällen dokumentiert, in den übrigen zwei Fällen als serologisch möglich angenommen [9, 15, 21]. Eine kürzlich erschienene Arbeit berichtet über drei von zehn konsekutiven Patienten mit AOSD, charakterisiert durch Ferritinspiegel über 3500 ng/ml [9]. Im Gegensatz zu den übrigen sieben Patienten mit Ferritinwerten bis 1000 ng/ml fanden sich bei diesen Zeichen des beginnenden bzw. manifesten hämophagozytischen Syndroms. Aus In-vitro-Studien ist seit langem bekannt, daß Makrophagen bei der Phagozytose von Erythrozyten Ferritin produzieren [40]. Die Folgerung, eine exzessive Hyperferritinämie beim AOSD sei Ausdruck einer vermehrten histiozytären Aktivität,

Patient	1	2	3	4	5	6
Alter/Geschlecht	46/m	12/w	15/w	21/w	34/w	52/m
Vorangegangene Therapie	NSAR Steroide	ASS Steroide	ASS Azathioprin	Steroide	-	ASS
Bi-/Panzytopenie	+	+	+	+	n. v.	+
Ferritin (ng/ml)	4 195	n. v.	n. v.	250 000	3 600	65 800
Histologie	HS (Leber)	HS (KM)	HS (KM)	HS (KM)	Histozytäre Hyperplasie (KM)	HS (KM)
Virusnachweis	-	Coxsackie B2/B4	Varizella- Zoster	Epstein- Barr	CMV?	Influenza A?
Therapie	Immunglobuline Steroide	Vitamin K VM 26 Steroide	-	Steroide Azathioprin	Steroide Ganciclovir	Steroide Cyclophosphamid Plasmapherese Immunglobuline
Verlauf	Letal	Remission	Letal	Remission	Remission	Letal

n. v. = nicht vorliegend, HS = Zeichen des hämophagozytischen Syndroms, KM = Knochenmark, NSAR = nichtsteroidale Antirheumatika, ASS = Acetylsalicylsäure

Patient 1: eigener Patient, Patient 2, 3: juveniles Still-Syndrom [15, 21], Patient 4–6: adultes Still-Syndrom [9]

Tabelle 3. Befunde bei 6 Patienten mit Still-Syndrom und hämophagozytischem Syndrom.

## KASUISTIK

ist jedoch, in ihrer Ausschließlichkeit, nach Beobachtungen von van Reeth et al., nicht berechtigt. Sie fanden in einer Verlaufskontrolle von sechs AOSD-Patienten mit Ferritinwerten bis 13 450 ng/ml keine hämatologischen Anomalien [30].

In der Pathogenese des hämophagozytischen Syndroms beim AOSD wird vermutet, daß proinflammatorische Zytokine zu einer exzessiven Stimulation des retikulohistiozytären Systems führen [2, 7, 32, 36]. Die Bedeutung einer Virus-Triggerung, zum Beispiel im Sinne einer überschießenden zellärmedierten zytotoxischen Immunreaktion bleibt spekulativ. Die entscheidenden Voraussetzungen für eine erfolgreiche Therapie des hämophagozytischen Syndroms beim AOSD ist, neben der raschen histologischen Diagnosesicherung – wegweisend hierbei das Auftreten einer Bi- oder Panzytopenie – die konsequente Virusausschlußdiagnostik. Bei nachgewiesener oder aufgrund klinischer Befunde wahrscheinlicher viraler Infektion wird entsprechend mit Virostatika und/oder Immunglobulinen behandelt. Das therapeutische Vorgehen ist im weiteren nicht standardisiert und bewegt sich bislang auf einem schmalen Grat. In einem Fallbericht wurde kürzlich über den, auch bei vorheriger therapeutischer Immunsuppression, günstigen Einfluß einer Hochdosis-Corticoid-Stoßtherapie auf den oft fulminant letalen Verlauf berichtet [9]. Die Steroidtherapie ist andererseits problematisch beim infektassoziierten hämophagozytischen Syndrom. Neue Anti-Zytokin-Therapien, speziell gegen Tumor-Nekrose-Faktor  $\alpha$  oder Interleukin-1 gerichtete Substanzen, könnten in Zukunft hier neue Perspektiven eröffnen.

## LITERATUR

- Bambery, P., R. J. Thomas, H. S. Malhotra, U. Kaur, S. R. Bhushnamath, S. D. Deodhar: Adult onset Still's disease: clinical experience with 18 patients over 15 years in Northern India. *Ann. rheum. Dis.* 51 (1992), 529–532.
- Basset, F., C. Nezelof, A. J. Hance: Histiocytoses. In: Kahn, M. F.: *Maladies systemiques. Flammarion*, Paris 1993, p. 891–916.
- Biemond, P., A. J. G. Swaak, H. G. van Eijk: Intracellular ferritin bound iron in rheumatoid arthritis. *Arthr. and Rheum.* 29 (1986), 1187–1193.
- Bjorkengren, 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.
- Bruckle, W., C. Eisenhut, F. D. Goebel: Cerebral involvement in adult onset Still's disease. *Clin. Rheum.* 11 (1992), 276–279.
- Bywaters, E. G. L.: Still's disease in the adult. *Ann. rheum. Dis.* 30 (1971), 121–132.
- Chan, J. K. C., C. S. Ng, C. K. Law, W. F. Ng, K.-F. Wong: Reactive hemophagocytic syndrome: a study of 7 fatal cases. *Pathology* 19 (1987), 43–50.
- Charles, A., M. D. Dinarello: Interleukin 1 and the pathogenesis of the acute-phase response. *New Engl. J. Med.* 311 (1984), 1413–1418.
- Coffernils, M., A. Soupart, O. Pradier, W. Feremans, P. Neve, G. Decaux: Hyperferritinemia in adult onset Still's disease and the hemophagocytic syndrome. *J. Rheum.* 19 (1992), 1425–1427.
- Cush, J. J., T. A. Medsger, W. C. Christy, D. C. Herbert, L. A. Cooperstein: Adult-onset Still's disease. Clinical course and outcome. *Arthr. and Rheum.* 30 (1987), 186–193.
- 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.
- Esumi, N., S. Ikushima, S. Todo, S. Imashuku: Hyperferritinemia in malignant histiocytosis and virus-associated hemophagocytic syndrome. *New Engl. J. Med.* 316 (1987), 346–347.
- Gollub, H., K. Machill, P. Sander: Infektassoziiertes hämophagozytisches Syndrom mit letalem Verlauf. *Dtsch. med. Wschr.* 114 (1989), 1697–1701.
- Guerra, F., E. Collantes, A. C. Sinal, M. Garcia, R. Jurado, R. Angulo, G. P. Sanchez: Urticaire aigue recidivante dans le syndrome de Wissler-Fanconi chez l'adulte. *Rev. Rhum.* 55 (1988), 719–720.
- Heaton, D. C., P. W. Moller: Still's disease associated with coxsackie infection and haemophagocytic syndrome. *Ann. rheum. Dis.* 44 (1985), 341–344.
- Jaffe, E. S., J. Costa, A. S. Fauci, J. Cossman, M. Tsokos: Malignant lymphoma and erythrophagocytosis simulating malignant histiocytosis. *Amer. J. Med.* 75 (1983), 741–749.
- Kahn, M. F., M. Delaire: Maladie de Still de l'adulte. In: Kahn, M. F.: *Maladies systemiques. Flammarion*, Paris 1993, p. 231–238.
- Markuse, H. M., B. Stolk, A. G. van der Mey, J. M. de Jonge-Jok, K. J. Heering: Sensorineural hearing loss in adult onset Still's disease. *Ann. rheum. Dis.* 47 (1988), 600–602.
- Matzner, Y., A. Behar, E. Beer, E. Gunders, C. Hershko: Systemic leishmaniasis mimicking malignant histiocytosis. *Cancer (Philad.)* 43 (1979), 398–402.
- Morris, C. J., D. R. Blake, S. D. Hewitt: Macrophage ferritin and iron deposition in the rat air pouch model of inflammatory synovitis. *Ann. rheum. Dis.* 46 (1987), 334–338.
- Morris, J. A., A. R. Adamson, P. J. L. Holt, J. Davson: Still's disease and the virus-associated hemophagocytic syndrome. *Ann. rheum. Dis.* 44 (1985), 349–353.
- Noyan, G., D. Blanc, J. L. Kienzl: Manifestations cutanees de la maladie de Still de l'adulte. A propos de quatre observations. *Ann. Derm. Venerol.* 110 (1983), 107–110.
- 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.
- Ohta, A., M. Yamaguchi, T. Tsunematsu, R. Kasukawa, H. Mitzushima, H. Kashiwagi et al.: Adult Still's disease: a multicenter survey of Japanese patients. *J. Rheum.* 17 (1990), 1058–1063.
- Pelkonen, P., K. Swanljunf, M. A. Siimes: Ferritinemia as an indicator of systemic disease activity in children with systemic juvenile rheumatoid disease. *Acta paediat. scand.* 75 (1986), 64–68.
- Pouchot, J., J. S. Sampalis, F. Beaudet, S. Carette, F. Decary, 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.
- 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.
- Reiner, A. P., J. L. Spivak: Hematophagic histiocytosis. *Medicine (Baltimore)* 67 (1988), 369–388.
- Risdall, R. J., R. D. Brunning, J. I. Hernandez, D. H. Gordon: Bacteria-associated hemophagocytic syndrome. *Cancer (Philad.)* 54 (1984), 2968–2972.
- Risdall, R. J., R. W. McKenna, M. E. Nesbit, W. Krivit, H. H. Balfour, R. L. Simmons, R. D. Brunning: Virus-associated hemophagocytic syndrome. *Cancer (Philad.)* 44 (1979), 993–1002.
- Rogers, J. T., K. R. Bridges, G. P. Durmowicz, J. Glass, P. E. Auron, H. N. Munro: Translational control during the acute phase response. Ferritin synthesis in response to Interleukin 1. *J. biol. Chem.* 265 (1990), 14572–14578.
- Rook, G.: Cell-mediated immune reactions. In: Roitt, I., J. Brostoff, D. Male: *Immunology*. Mosby, London 1993, p. 8.1–8.15.
- Sachs, R. N., O. Talvard, J. Lanfranchi: Myocarditis in adult Still's disease. *Int. J. Cardiol.* 27 (1990), 377–380.
- Sampalis, J. S., J. Pouchot, F. Beaudet, S. Carette, A. Gutkowsky, M. Harth, D. Myhal, J.-L. Senecal, C. Yeadon, I. Williams, J. M. Esdaile: Reliability of a french version and validity in adult Still's disease. *J. Rheum.* 17 (1990), 1657–1661.
- 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.
- Simrell, C. R., G. R. Crabtree, J. Cossman, A. S. Fauci, E. S. Jaffe: Stimulation of phagocytosis by a T-cell lymphoma-derived lymphokine. In: Vitetta, E. S.: *B and T-Cell Tumors*. Academic Press, New York 1982, p. 247–253.
- Uson, 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.
- Van Reeth, C., G. Le Moel, Y. Lasne, M. C. Revenant, J. Agneray, M.-F. Kahn, P. Bourgeois: Serum Ferritin and Isoferritins are tools for diagnosis of active adult Still's disease. *J. Rheum.* 21 (1994), 890–895.
- Walters, G. O., F. M. Miller, M. Worwood: Serum ferritin concentrations in iron stores in normal subjects. *J. clin. Path.* 26 (1973), 770–772.
- Worwood, M., D. Hourahane, B. N. Jones: Accumulation and release of isoferritins during incubation in vitro of human peripheral blood mononuclear cells. *Brit. J. Haemat.* 56 (1984), 31–43.
- Wendling, D., B. Hory, D. Blanc: Adult Still's disease and mesangial glomerulonephritis. Report of two cases. *Clin. Rheum.* 9 (1990), 95–99.
- Wendling, D., P. Humbert, B. Hory, D. Blanc, J. L. Dupont, M. Guidet: Le rein de la maladie de Still de l'adulte. *Rev. Rhum.* 56 (1989), 325–327.
- Wong, K.-F., P.-K. Hui, J. K. C. Chan, Y.-W. Chan, S.-Y. Ha: The acute lupus hemophagocytic syndrome. *Ann. intern. Med.* 114 (1991), 387–390.
- Wong, K.-F., M. R. C. Path, J. F. C. Chan: Reactive hemophagocytic syndrome – a clinicopathological study of 40 patients in an oriental population. *Amer. J. Med.* 93 (1992), 177–180.
- 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.
- Yamaguchi, M., A. Ohta, T. Tsunematsu, R. Kasukawa, Y. Mizushima, H. Kashiwagi, K. Tanimoto, Y. Matsuoto, T. Ota, M. Akizuki: Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J. Rheum.* 19 (1992), 424–430.

Für die Verfasser:

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

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