

## Casuïstiek

### Een patiënte met een extreem hoog ferritine

H.J. VERMEER<sup>1</sup>, M. JAK<sup>2</sup>, C. WIENTJES<sup>2</sup>, S. LOBATTO<sup>2</sup> en F. FERNHOUT<sup>1</sup>

Een 51-jarige patiënte presenteerde zich met een extreem hoge ferritineconcentratie van 14546 µg/l, hoge koorts en artritis, zonder dat er sprake bleek van een bacteriële of virale infectie. De geïsoleerde hoge ferritineconcentratie gaf aanleiding tot een beenmergpunctie waar hemofagocyttaire figuren in konden worden aangetoond. Op basis van de combinatie van kliniek, laboratoriumbevindingen en beenmergonderzoek werd de diagnose 'Adult-onset Still's disease' (AOSD) gesteld. Bij hoge ferritineconcentraties (> 4000 µg/l) in combinatie met hoge koorts zonder dat sprake is van een duidelijke focus dient altijd de mogelijkheid van een M. Still in overweging genomen te worden. In het beenmergpreparaat moet daarom zorgvuldig gezocht worden naar kenmerken van hemofagocytose die passen bij dit ziektebeeld. Ten slotte is vervolgen van de ferritineconcentratie bij patiënten met hoge startwaarden een goede manier van follow-up aangezien de ferritineconcentratie een graadmeter is voor ziekteactiviteit.

*Trefwoorden: M. Still; ferritine; hemofagocytose; hemofagocytair syndroom*

#### Ziektegeschiedenis

Een 51-jarige vrouw van Turkse afkomst werd in augustus 2005 opgenomen op de afdeling interne geneeskunde vanwege koorts e.c.i. De patiënte vertelde sinds een week hoge koorts te hebben met daarbij spierpijn, gewrichtspijn, huiduitslag met jeuk, oorpijn en verder was zij extreem vermoeid en had zij periodes met hoofdpijn. Haar voorgeschiedenis vermeldde een uterusextirpatie in verband met een uterus myomatosis en verder was zij bekend met een depressie. De tractusanamnese leverde weinig bijzonderheden op en haar mictie en defaecatie bleken ongewijzigd. De patiënte bleek al 19 jaar niet meer in het buitenland te zijn geweest. Bij lichamelijk onderzoek bij opname werd een zieke vrouw gezien, transpirerend met een bloeddruk 130/70 mmHg, pols 103/min en

een temperatuur van 39,8°C. Er bleken geen lymfeklieren palpabel, er was een rustige pharynx met wit beslag op de tong. Over het hart werden normale tonen gehoord, geen souffles en over de longen werden ook geen bijzonderheden gehoord. Opvallend was de splenomegalie, terwijl abdominaal onderzoek verder geen aanknopingspunten opleverde. De patiënte had iets verheven exantheem op benen, armen en romp, en ontwikkelde tijdens de opname artritis van de metacarpale gewrichten rechts en links, pols en knieën beiderzijds. Aan de enkels en handen bestond oedeem beiderzijds. De uitslagen van het verrichte laboratoriumonderzoek zijn weergegeven in tabel 1. De meest opmerkende uitslag van het laboratoriumonderzoek betrof een extreem hoog ferritinegehalte in serum: 14.546 µg/l. Op een thoraxfoto werden geen infiltraat of tekenen van overvulling gezien. Een echo van het abdomen leverde, behalve de reeds geconstateerde splenomegalie, geen verdere bijzonderheden op. Op zoek naar een focus voor de koorts werd een CT-abdomen verricht. De resultaten van de CT lieten naast splenomegalie ook grove calcificaties in de rechter leverkwab zien. Er werden geen lymfeklieren gezien. Om het bestaan van een eventuele meningitis uit te sluiten, werd een lumbaalpunctie verricht. Liquoronderzoek gaf echter geen aanwijzing in deze richting. Uitgebreid serologisch onderzoek leverde ook niets op, zie tabel 2. Ten slotte werd er een beenmergpunctie verricht om een hematologische ziekte uit te sluiten. Het beenmerg bleek goed celrijk met een toxisch verschoven myelopoïese, waarbij de andere cellijnen voldoende vertegenwoordigd en actief bleken. Er werden geen beenmergvreemde cellen gezien en er was een normaal aantal blasten. Het sterk verhoogde ferritine was echter de aanleiding om nauwkeurig in het beenmerg te zoeken naar hemofagocytose. In het beenmerg werden enkele karakteristieke hemofagocyttaire figuren gezien (figuur 1) hetgeen past bij een hemofagocytair syndroom.

#### Beschouwing

##### *Beloop*

De hier beschreven casus kan als volgt worden samengevat: een Turkse vrouw, opgenomen met koorts van onbekende oorsprong, hoofdpijn, exantheem, spierpijn, artritis, splenomegalie met in het lab verhoogde leverenzymen, geringe leukocytose met linksverschuiving en een verhoogde CRP en torenhoog

*Tergooiziekenhuizen, locaties Blaricum en Hilversum, Afd. Klinisch Chemisch en Hematologisch Laboratorium<sup>1</sup> en Afd. Interne geneeskunde<sup>2</sup>, Postbus 10016, 1201 DA Hilversum*

Correspondentie: dr H.J. Vermeer, email: evermeer@tergooi-ziekenhuizen.nl

ferritine. Differentiaaldiagnostisch werd aanvankelijk gedacht aan een bacteriële of virale infectie, een hematologische maligniteit of een autoimmuunziekte. Het laboratoriumonderzoek gaf echter geen aanwijzing in deze richting. Het klinisch beeld, het sterk verhoogde ferritine en de gevonden hemofagocytair figuren in het beenmerg passen bij een Adult-onset Still's disease (AOSD). Als eerste keuze werd een behandeling gestart met aspirine maar dit had geen gunstig effect op het ziektebeloop. Na het starten met indometacine en prednison knapte de patiënte echter

**Tabel 1.** Overzicht van de laboratoriumuitslagen bij binnenkomst

Bepaling	Bij opname	Dag 5	Referentiewaarden	Eenheden
Hb	7,9	6,5	7,5-10,0	mmol/l
Ht	0,37	0,33	0,36-0,49	l/l
MCV	81	82	84-100	fl
RDW	12,9	14,1	11,5-14,0	%
Trombocyten	194	238	130-360	× 10 <sup>9</sup> /l
Leucocyten	10,2	11,4	4,0-11,0	× 10 <sup>9</sup> /l
Neutrofielen	8,2	9,5	2,0-6,5	× 10 <sup>9</sup> /l
Lymfocyten	1,3	1,3	0,8-3,0	× 10 <sup>9</sup> /l
Creatinine	81	67	60-100	umol/l
Kalium	3,6	3,6	3,8-4,8	mmol/l
Natrium	137	134	137-144	mmol/l
TSH	1,0		0,3-3,7	mU/l
Bilirubine (totaal)		11	< 17	umol/l
AF	106	238	40-120	U/l
ASAT	31	92	5-40	U/l
ALAT	14	101	5-45	U/l
CK	38	13	25-170	U/l
Gamma-GT	32	238	5-35	U/l
Cholesterol	5,4		3,6-5,6	mmol/l
HDL-cholesterol	1,26		> 1,18	mmol/l
Triglyceriden	2,94		< 2,0	mmol/l
CRP	240	373	< 5,0	mg/l
Bezinking	59	67	< 12	mm/1 uur
Glucose	5,8		3,6-10,0	mmol/l
IJzer	4,3		12,5-23,0	umol/l
IJzer verzadiging	0,11		0,20-0,40	
Transferrine (TIJBC)	39		42-72	umol/l
Ferritine	14546		20-300	µg/l
Vitamine B12	263		160-680	pmol/l
Foliumzuur	15,5		6,0-35,0	nmol/l
Urineonderzoek*				
Ketonen	3+		negatief	
Eiwit	1+		negatief	
Erytrocyten	2+		negatief	
Eiwitspectrum	geen aanwijzing voor een M-proteïne			
Liquoronderzoek**				
Glucose	4,0		2,8-4,4	mmol/l
Lactaat	1,7		< 3,5	mmol/l
Eiwit	0,21		0,29-0,67	g/l

\* Sediment bevatte hyalinecilinders, bacteriën en urotheelcellen. Totaal eiwit in urine: 1,1 g/l (referentiewaarde < 0,15 g/l)

\*\* Liquor bevatte geen cellen

op waarbij koortsdaling werd waargenomen en de gewrichtsklachten grotendeels verdwenen. Na het starten met indometacine daalde het ferritine van 14546 µg/l na 4 weken naar 3530 µg/l, en vervolgens naar een concentratie van 945 µg/l over een periode van 5 weken, waarna zij in goede conditie ontslagen kon worden. Uiteindelijk is het ferritine genormaliseerd (63 µg/l). De hoge dosis prednison veroorzaakte een hyperglycemie die behandeld werd met metformine, mede op basis van het reeds bestaande overgewicht. Gezien het niet geheel karakteristieke beeld bij deze patiënte, bleek de diagnose AOSD aanvankelijk lastig te stellen. Zo was er bij opname geen sprake van leukocytose of afwijkingen in de leverfunctie, hoewel na 5 dagen wel afwijkende laboratoriumuitslagen gevonden werden (tabel 1).

### Morbus Still

M. Still (of de ziekte van Still) is een reumatische aandoening die voornamelijk op de kinderleeftijd gevonden wordt (Juvenile Onset Still's Disease, JOSD). In zeldzame gevallen is er sprake van een verlate presentatie (AOSD), zoals bij onze patiënte (1). De voornaamste symptomatologie omvat een combinatie van koorts > 39 °C, cutane rashes tijdens perioden van exacerbatie van de ziekte, gewricht- of spierpijn, lymfadenopathie, granulocytose en leverfunctieafwijkingen. Geen van deze kenmerken zijn specifiek voor M. Still. Er is casuïstiek beschreven waarbij patiënten zich presenteerden met progressief respiratoir falen vanwege een interstitiële pneumonitis (2). Wat betreft het laboratoriumonderzoek wordt er doorgaans een leukocytose met linksverschuiving gevonden, zijn de infectieparameters (CRP, bezinking) verhoogd en de leverenzymen afwijkend. Wat betreft afwijkende leverenzymen dient altijd een virale hepatitis serologisch uitgesloten te worden. Gebrek aan positieve autoimmundiagnostiek parameters past ook bij het ziektebeeld.

Bij een groot percentage van de volwassen vorm van M. Still wordt hyperferritinemie gevonden (3), hoewel een verhoogd ferritine meestal ook bij de juveniele vorm gezien wordt (4). De reden voor de hyperferritinemie moet gezocht worden in het acute fase gedrag van dit eiwit. Aangezien patiënten met reumatoïde aandoeningen anders dan M. Still zelden

**Tabel 2.** Resultaten van het serologisch onderzoek

Virologie	Resultaat	Autoimmuun diagnostiek	Resultaat
CMV	IgM negatief IgG positief	ANA ANCA	negatief negatief
EBV	IgM negatief IgG positief	Reumafactoren	negatief
Hepatitis B	negatief		
Hepatitis C	negatief		
Parvovirus	IgM negatief IgG positief		
HIV	negatief		

ferritineconcentraties hebben  $> 4000 \mu\text{g/l}$ , is een extreme verhoging zeer indicatief voor deze variant (5). Het verhoogde ferritine bij de ziekte van Still komt voornamelijk voor in de niet-geglycosyleerde vorm van ferritine (6). In een studie werd het percentage geglycosyleerd en niet-geglycosyleerd ferritine gebruikt voor diagnostiek van AOSD waarbij een percentage  $> 80\%$  aan niet-geglycosyleerd ferritine ten opzichte van de normale geglycosyleerde variant een sensitiviteit van 71% en een specificiteit van 83% had voor de diagnose AOSD (6).

De behandeling van de ziekte van Still kan vergeleken worden met die bij reumatoïde artritis (RA). Indien er ook gewrichtsontstekingen optreden, worden NSAID's voorgeschreven, terwijl bij een aantal patiënten prednison, methotrexaat, azathioprine of andere medicatie geïndiceerd is zoals in het geval van onze patiënt. Nieuwe therapieën zoals anti-TNF therapie staan momenteel sterk in de belangstelling (7, 8).

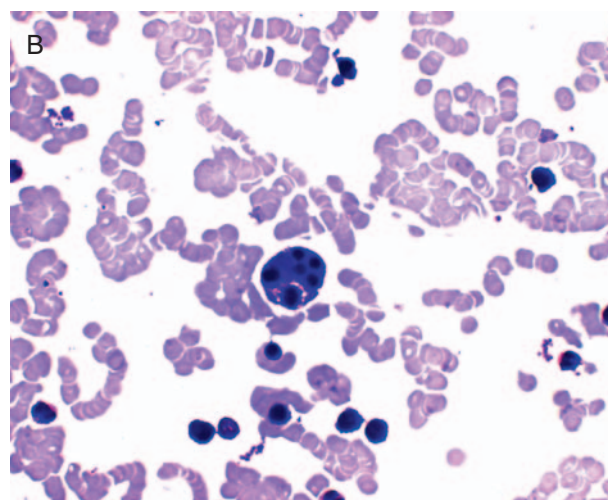
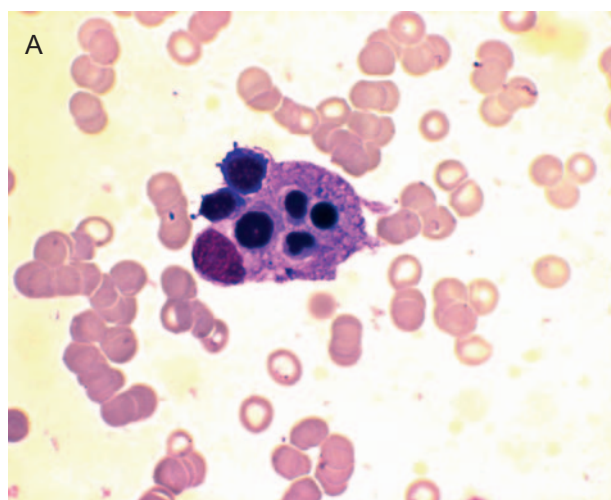
Ten slotte is het relevant te bezien bij welke aandoeningen een sterk verhoogd ferritine zou kunnen voorkomen, naast JSD/AOSD. In een Amerikaanse studie zijn gedurende een bepaalde tijdsperiode alle patiënten met een ferritineconcentratie  $> 1000 \mu\text{g/l}$  gerangschikt naar diagnose (9). Er werden 95 patiënten gevonden waarbij de volgende diagnoses gesteld werden: leverziekte (20%), nierziekte (18%), maligniteit (18%), HIV-infectie (17%), niet-HIV systemische infecties (16%), chronische transfusies (11%) en sikkelcel ziekte (11%), waarbij transfusies en sikkelcelziekte de hoogste serum ferritine niveaus te zien gaven. Het ontbreken van JSD/AOSD in dit onderzoek illustreert nog eens het zeldzame karakter van de aandoening.

#### *Het hemofagocytair syndroom*

Het hemofagocytair syndroom is een benigne reactieve macrofaaghistiocytose. Behalve erythroblastofagocytose in het beenmerg, kunnen op basis van het klinische beeld ook hemofagocyterende histiocytair cellen gevonden worden in lymfklieren, lever, milt, nieren, longen of in het centraal zenuwstelsel (10, 11).

Er bestaan twee vormen van het hemofagocytair syndroom, een primaire (familiaire) en secundaire vorm, waarbij de laatste vorm geassocieerd is met zowel infecties als met maligniteit (voornamelijk T-cel lymfomen) (12). Beide vormen zijn geassocieerd met proliferatie van macrofagen met kenmerkende fagocytose van hematolymfoïde cellen in reticuloendotheliale organen en in het beenmerg (10, 11). In tegenstelling tot de primaire vorm die voornamelijk op kinderleeftijd tot uiting komt (13), kan de verworven vorm van het hemofagocytair syndroom op iedere leeftijd voorkomen. Bij de infectie-geassocieerde vorm wordt vaak gesproken van een 'reactief hemofagocytair syndroom' en het beeld is beschreven bij tal van virale, bacteriële en parasitaire infecties (14). De associatie tussen AOSD en het hemofagocytair syndroom met de kenmerkende hyperferritinemie is beschreven (10, 15, 16). Zoals geïllustreerd in deze casus, zijn afwijkende hemofagocytair figuren niet altijd eenvoudig te vinden in het beenmerg. Het onderscheid tussen een benigne of maligne histiocytair profiel is belangrijk, waarbij met name de verhouding tussen cytoplasma en kern van de histiocyten bekeken moet worden. Bij de infectie-geassocieerde vorm vindt men histiocyten met een kleine kern en ruim cytoplasma. Maligne histiocyten daarentegen bezitten vaak een grotere kern en hebben weinig cytoplasma. Daarbij komt dat de mate van fagocytose bij maligne histiocytosen doorgaans veel minder is dan de reactieve vorm waarbij soms figuren met veel gefagocyteerde cellen gevonden kunnen worden (figuur 1) (17).

Huidige behandelingsschema's schrijven in eerste instantie corticosteroïden voor om T-celactivering en cytokineproductie te reduceren. Na verloop van tijd kan het echter noodzakelijk zijn te behandelen met cytostatica, eventueel ondersteund met immuunsuppressiva. Langdurige remissies kunnen bereikt worden, maar een beenmergtransplantatie lijkt de enige curatieve mogelijkheid. Meer inzicht in de exacte pathologische mechanismen is noodzakelijk voor de ontwikkeling van alternatieve en/of betere therapeutische opties.



**Figuur 1.** Typische hemofagocyterende histiocytair cellen in het beenmerg van beschreven patiënte. A. histiocyt met in het cytoplasma zes gefagocyteerde erythroblasten. B. idem met vijf erythroblasten.

## Conclusie

Als conclusie kan gesteld worden dat bij hoge ferritineconcentraties (> 4000 µg/l) in combinatie met hoge koorts zonder dat er duidelijk sprake is van een bacteriële of virale infectie, altijd de mogelijkheid van een M. Still in overweging genomen moet worden. Indien beenmergonderzoek verricht wordt, moet vervolgens zorgvuldig gezocht worden naar kenmerken van hemofagocytose die passen bij dit ziektebeeld. Ten slotte is vervolgen van de ferritineconcentratie bij patiënten met hoge startwaarden een goede manier van follow-up aangezien bij deze patiënten het ferritine een graadmeter is voor activiteit van de ziekte.

## Dankwoord

De auteurs danken M.E.F. Prins, patholoog Tergooi-ziekenhuizen locaties Blaricum en Hilversum, voor het digitaal fotograferen van enkele hemofagocytair figuren in het beenmerg van de beschreven patiënt.

## Literatuur

1. Pouchot J, Vinceneux P. Diagnosis, progression and prognosis, aetiology and treatment of adult-onset Still's disease. *Presse Med* 2004; 33: 1019-1026.
2. Yoshinaga H, Koike R, Maruyama T, Izuka H, Matsuoka H, Kubota T, Miyasaka. *Internal Medicine* 1993; 32: 902-905.
3. Schwarz-Eywill M. Evaluation of serum ferritin as a marker for adult Still's disease activity. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 683-685.
4. Pelkonen P, Swanljung K, Siimes MA. Ferritinemia as an indicator of systemic disease activity in children with systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75: 64.
5. Gonzalez-Hernandez T, Martin-Mola E, Fernandez-Zamorano A, Balsa-Criado A, Miguel-Mendieta E. Serum ferritin can be useful for diagnosis in adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 1989; 16: 412.
6. Fautrel B, Le Moel G, Saint-Marcoux B, Taupin P, Vignes S, Rozenberg S, Koeger AC, Meyer O, Guillevin L, Piette JC, Bourgeois P. *J Rheumatol* 2001; 28: 322-329.
7. Dechant C, Schauenberg P, Antoni CE, Kraetsch HG, Kalden JR, Manger B. Longterm outcome of TNF blockade in adult-onset Still's disease. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129: 1308-1312.
8. Feldmann M, Brennan FM, Paleolog E, Cope A, Taylor P, Williams R, Woody J, Maini RN. Anti-TNFalpha therapy of rheumatoid arthritis: what can we learn about chronic disease? *Novartis Found Symp* 2004; 256: 53-69.
9. Lee MH, Means RT jr. Extremely elevated serum ferritin levels in a university hospital: associated diseases and clinical significance. *Am J Med* 1995; 98: 566-571.
10. Takeshita A, Takeuchi T, Nakagawa A, Tsuda Y, Fukuda A, Nariyama K, Shibayama Y. Adult onset Still's disease with hemophagocytic syndrome and severe liver dysfunction. *Hepato Res* 2000; 17: 139-144.
11. Van der Deure J, Kardos G, Von Blomberg-Van der Flier BME. Het hemofagocytair syndroom. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997; 141: 1973-1975.
12. Chang CS, Wang CH, Su IJ, 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: 421-428.
13. Ishii E, Ueda I, Shirakawa R, Yamamoto K, Horiuchi H, Ohga S. Genetic subtypes of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: Correlations with clinical features and cytotoxic T lymphocyte-natural killer cell functions. *Blood* 2005; 105: 3442-3448.
14. Oloomi Z, Moayeri H. Cytomegalovirus infection-associated hemophagocytic syndrome. *Arch Iranian Med* 2006; 9: 284-287.
15. Kirino Y, Takeno M, Iwasaki M, Ueda A, Ohno S, Shirai A, Kanamori H, Tanaka K, Ishigatsubo Y. Increased serum HO-1 in hemophagocytic syndrome and adult-onset Still's disease: use in the differential diagnosis of hyperferritinemia. *Arthritis Research & Therapy* 2005; 7: R616-R624.
16. Coffernils M, Soupart A, Pradier O, Feremans W, Neve P, Decaux G. Hyperferritinemia in adult onset Still's disease and the hemophagocytic syndrome. *J. Rheumatol* 1992; 19: 1425-1427.
17. Van Dijken PJ, Kuis W, Bakker RJ, Stoop JW. Een patiënt met het 'virus associated hemophagocytic syndrome'. *Ned Tijdschr Geneesk* 1986; 130: 1450-1452.