

Aikuisiällä alkanut Stillin tauti pitkittyneen kuumeilun takana

Aikuisiällä alkanut Stillin tauti on harvinainen systeeminen tulehduksellinen tauti, jolle ovat ominaisia sahaava korkea kuume, nivelkivut tai -tulehdukset, ihottuma ja kurkkukipu. Diagnoosi perustuu tyypilliseen kliiniseen kuvaan sekä syöpäsairauksien, infektioiden ja muiden reumasairauksien poissulkemiseen. Aikuisiällä alkanut Stillin tauti tulisi pitää mielessä diagnostisena vaihtoehtona potilaan kuumeillessa pitkään tai toistuvasti, kun muut syyt on suljettu pois eikä potilaan tila reagoi antibioottihoitoihin. Taudin hoitoksi riittää lievimmässä tapauksissa tulehduskipulääke, mutta yleensä tarvitaan oraalista glukokortikoidilääkitystä ja reumalääkkeitä. Lupaavat tulokset ns. biologisten lääkkeiden käytöstä ovat lisänneet tietoa taudin patofysiologiasta.

Stillin tauti eli yleisoireinen lastenreuma alkaa tyypillisesti ennen viidettä ikävuotta. Bywaters (1971) kuvasi 1970-luvulla 14 aikuisia, joilla oli samanlainen taudinkuva kuin Stillin taudissa, ja nimesi sen aikuisiällä alkaneeksi Stillin taudiksi (AAST). Wissler oli kuitenkin jo v. 1965 kuvannut kyseisen oireyhtymän nimellä subsepsis allergica. Suomessa sairaudesta käytettiin aikaisemmin nimitystä Wisslerin syndrooma (Hirso ja Louhija 1970).

AAST on harvinainen, ja sen esiintyvyydestä on vain vähän tietoa. Pohjois-Norjassa AAST:n ilmaantuvuuden on laskettu olevan 0,4/100 000/v ja esiintyvyyden 6,9/100 000 (Evensen ja Nossent 2006). Taudin etiologia on avoin, mutta infektioita on arveltu laukaiseviksi tekijöiksi (Valtonen ym. 1997).

Lasten Stillin taudille on luonteenomaista kuumeinen niveltulehdus, johon voi liittyä ihottuma, yleistynyt imusolmukkeiden suureneminen, maksan ja pernan suurentuminen ja serosiitti. AAST:lle tyypillisiä piirteitä ovat korkea kuume, neutrofiilivoittainen leukosytoosi, nivelkivut, niveltulehdukset, lihaskivut, hento lohenpunainen ihottuma, kurkkukipu, maksan toiminnan häi-

riöt, pleuriitti, perikardiitti sekä imusolmukkeiden ja pernan suureneminen (taulukko). Osalle potilaista kehittyy krooninen destruktiivinen niveltulehdus ja amyloidoosi (Cabane ym. 1990). AAST:n oireet ovat epäspesifisiä, ja diagnoosiin viittaavat oireilun pitkittyminen ja antibioottihoitojen tehottomuus.

TAULUKKO. Aikuisiällä alkaneen Stillin taudin diagnostiset kriteerit (Yamaguchi ym. 1992).

Pääkriteerit

- Kuume yli 39° C (yli viikon)
- Nivelkipu (yli kaksi viikkoa)
- Tyypillinen ihottuma
- Leukosytoosi (yli 10 x 10⁹/l, yli 80 % neutrofiileja)

Sivukriteerit

- Kurkkukipu
- Imusolmukkeiden tai pernan suurentuminen
- Maksan toiminnan häiriöt
- Negatiivinen reumatekijä- ja tumavasta-ainelöydös

Pois suljettava

- Infektiot
- Syövät
- Muut reumasairaudet

Diagnoosiin vaaditaan viiden kriteerin täyttyminen, ja näistä vähintään kahden on oltava pääkriteereitä.

Omat potilaat

Potilas 1 on 77-vuotias tyyppi II diabetesta ja kilpirauhasen vajaatoimintaa sairastava mies. Hän oli 1940-luvulla sairastanut malarian ja 1980 Yersinia enterocolitican aiheuttaman suolistoinfektion. Hänellä oli 63 vuoden iästä lähtien esiintynyt vuosittain 2–3 viikon pituisia sahaavan korkean kuumeen jaksoja, joihin liittyi suuri CRP- ja laskoarvo, nivelkipuja ja ajoittain kurkkukipua. Ihottumaa ei tiettävästi ollut esiintynyt. Infektiofokusta ei toistuvissa tutkimuksissa löytynyt, reumaseroologia oli negatiivinen ja ALAT-arvo oli usein ohimenevästi hieman suurentunut.

Vuonna 1995 potilaalle tehtiin polven tekonivelleikkaus nivelrikon vuoksi. Noin viikko tämän jälkeen alkoi kaksi viikkoa kestänyt sahaava kuumeilu. CRP-pitoisuus oli suurimmillaan 242 mg/l ja leukosyyttimäärä $13,5 \times 10^9/l$, joista neutrofiileja oli 84 %. Virtsan perustutkimus, veriviljelyt, keuhkojen röntgenkuvaus, operoidun polvinivelen röntgen- ja kaikututkimukset, nivelnesteanalyysi sekä ylävatsan ja munuaisten ultraäänitutkimukset eivät viitanneet infektiin.

Heinäkuun 1999 lopulla potilaalla alkoi taas esiintyä kuumeipiikkejä iltaisin ($39,5^\circ\text{C}$), nivelkipuja, väsymystä, kurkkukipua, lievää yskää ja huonovointisuutta. Elokuun alussa hänet lähetettiin keskussairaalaan. Tulovaiheessa hänen yleislilansa oli heikentynyt, CRP-pitoisuus 132 mg/l, lasko 90 mm/h, hemoglobiinipitoisuus 128 g/l, valkosolumäärä $11,1 \times 10^9/l$, ja trombosyyttimäärä $313 \times 10^9/l$. Virtsanäyte oli normaali. Keuhkokuivassa oikean sopen pyörityneisyys herätti epäilyn pleuriitista, mutta kaikututkimuksessa ei todettu pleuraanestettä. Työdiagnoosina oli aluksi oikean puolen pleuriitti ja myöhemmin tuntemattomasta syystä aiheutuva kuume. Veriviljelyt sekä yskösten tuberkuloosivärijäykset ja -viljelyt olivat tuloksiltaan negatiiviset. Tulehduspesäkkeen gammakuvaus, jossa käytettiin radioaktiivisella isotoopilla leimattuja valkosoluja, antoi normaalilöydöksen, samoin bronkofibroskopia. Seurannassa keuhkokuva pysyi muuttumattomana. Gastroskopiassa todettiin vain lievä pinnallinen gastriitti, ja ylävatsan sekä kilpirauhasen kaikututkimuslöydökset olivat normaalit. Potilas sai siprofloksasiinia yli viikon ajan, mutta oireilu jatkui.

Jatkotutkimuksissa reumapoliklinikassa todettiin synoviitteja varpaiden tyvinivelissä, ranteissa ja oikean keskisormen keskimmäisessä nivelessä. Reumatekijä, tuma- ja ANCA-vasta-aineet sekä seerumin ferritiini olivat viitealueella. CRP-pitoisuus oli 45 mg/l ja lasko 79 mm/h. Käsi- tai jalkaterien röntgenkuivissa ei todettu eroosioita. Heräsi epäily AAST:sta. Lääkitykseksi alettiin antaa prednisolonia ($15 \text{ mg} \times 1$ alenevin annoksin) ja sulfasalatsiinia ($500 \text{ mg} \times 2$ ja viikon kuluttua $500 \text{ mg} \times 3$).

Potilas kotiutui elokuun lopulla, ja polikliinisessä seurannassa syyskuun alussa hänen vointinsa todettiin hyväksi. Kuumeilu oli loppunut, ja laboratoriotutkimuksissa hemoglobiinipitoisuus oli 123 g/l, CRP-arvo 19 mg/l ja lasko 54 mm/h. Prednisolonilääkitys lopetettiin huhtikuussa 2000. Uusi aktivaatio elokuussa 2000 rauhoittui nopeasti glukokortikoidilla, ja tuolloin myös sulfasalatsiinin käyttö lopetettiin tehottomana. Tämän jälkeen taudissa on esiintynyt aktivaatiovaiheita noin kaksi kertaa vuodessa, ja ne on hoidettu lyhyillä glukokortikoidikuureilla.

Potilas 2 on 22-vuotias aiemmin terve mies. Hän hauteutui ensimmäisen kerran keskussairaalan päivystykseen elokuussa 2004 vuorokautta aikaisemmin alkaneen korkean kuumeen ja kovan päänsäryn vuoksi. Infektiofokusta ei löytynyt huolimatta kattavista tutkimuksista, joihin kuuluivat mm. pään TT-kuvaus, kaularangan röntgenkuvaus sekä selkäydinneste- ja veriviljelyt. Vaste useaan antibioottihoitoon jäi epävarmaksi.

Siitä lähtien potilaalle ilmaantui toistuvasti kahden viikon mittaisia kuumejaksoja, joissa korkean (40°C) kuumeen aikana esiintyi päänsärkyä, selkä-, lihas- ja nivelkipuja, ajoittain vatsakipuja sekä pernan ja maksan suurenemista. Koko vartalon TT-kuvauksessa todettiin suurentuneita imusolmukkeita kainaloissa ja aortan vieressä, mikä herätti epäilyn lymfoomasta. Vasemmasta kainalosta otetun imusolmukebiopsianäytteen PAD oli reaktiivinen lymfadenopatia. Sairauden alkuvaiheessa esiintyi kipua lähinnä ristiselässä ja joskus myös koko selkärangan alueella. Lannerangan ja risti-suoliluunivelen röntgentutkimusten löydökset olivat normaalit. Nivelkipu tuli selkeämmin oireistoon vasta hieman myöhemmin, ja sitä esiintyi lähinnä suurissa nivelissä. Aamujäykkyyttä oli noin puoli tuntia. Ihottumaa tai kurkkukipua potilaalla ei ollut. CRP-arvo oli suurimmillaan 186 mg/l. Ainakin kerran ennen prednisolonilääkitystä todettiin neutrofiilivaltainen leukosytoosi, jolloin valkosolujen pitoisuus oli $10,8 \times 10^9/l$ ja neutrofiilien osuus 81 %. Reumatekijää ja tumavasta-aineita ei todettu, mutta ANCA-vasta-ainemäärityksen tulos oli heikon positiivinen.

Infektioetiologiaa selvitettiin mm. toistuvien veriviljelyin, selkäydinnesteen tutkimuksin ja vasta-ainetutkimuksin (mm. borrelia, malaria, HIV, virushepatiitit ja myyräkuume). Tulehduspesäkkeen gammakuvaus, jossa käytettiin radioaktiivisella isotoopilla leimattuja valkosoluja antoi normaalin löydöksen samoin kuin sydämen kaikututkimus. Aivovaskuliittia ei todettu magneettiangiografiassa, ja maha-suolikanavan tähtyksissä ei tullut esiin tulehdusellisia suolistosairauksia.

Potilas sai useaan otteeseen keftriaksonia, piperasilliini-tatsobaktaamia, gentamysiinia, ofloksasiinia, kefaleksiinia ja doksisykliiniä, mutta oireisto ei reagoanut näihin laajakirjoiisiin antibiootteihin. Toukokuussa 2005 aloitettiin prednisoloni ($40 \text{ mg} \times 1$), jolloin oireilu loppui nopeasti. Alkuvaiheen jälkeen prednisolonilääkitys on vaihdellut välillä 5–40 mg/vrk. AAST:n diagnoosiin päädyttiin lopulta huhtikuussa 2006. Potilaan käyttäessä prednisolonia annoksella $15 \text{ mg} \times 1$ esiintyi edelleen oireita. Toukokuussa hänen yleislilansa todettiin hyväksi ja kainalolämpö oli $37,3^\circ\text{C}$. Oikean käden kolmannen sormen keskinivel todettiin turvonneeksi, ja aristavia niveliä oli seitsemän. Laboratoriotutkimuksissa hemoglobiinipitoisuus oli 148 g/l, valkosolumäärä $11,8 \times 10^9/l$, joista 93 % oli neutrofiileja, trombosyyttimäärä $241 \times 10^9/l$, CRP-pitoisuus 11 mg/l ja lasko 14 mm/h. Ferritiinipitoisuus oli viitealueella. Hoidoksi alettiin antaa sulfasalatsiinia, ja prednisolonilääkitystä jatkettiin annoksella 10 ja $12,5 \text{ mg}$ vuoropäivin. Vaste tähän hoitoon on ollut hyvä. Kuumeilu ja nivelkivut loppuivat kuukaudessa, ja CRP-pitoisuus pieneni alle arvon 2 mg/l ja lasko oli 7 mm/h.

Pohdinta

AAST:n kliininen kuva voi olla hyvin vaihteleva. Yhteistä potilaillemme olivat toistuvat akuutit vaiheet, joissa korkea, sahaava kuume oli hallitseva oire. Ensimmäisenä etiologisena vaihtoehtona pidettiin luonnollisesti infektiota, jonka sijaintia etsittiin toistuvasti. Ensimmäisen potilaan tapauksessa lievä yskä, kurkun ärsytys ja epäily pleuriitista ohjasivat ajatuksia keuhkosairauden suuntaan. Nivelkivut ja vaihdellen niveltulehduksetkin olivat mukana oireiston alusta lähtien, ja näin ollen reumasairautta pidettiin mahdollisena. Toisen potilaan voimakkain oire oli aluksi erittäin kova päänsärky, joka suuntasi tutkimuksia neurologiseen sairauteen. Keskushermoston tulehduksellista tautia ei kuitenkaan löytynyt. Lisäksi lymfadenopatia sekä pernan ja maksan suurentuminen herättivät epäilyn lymfoomasta, josta ei kuitenkaan saatu näyttöä. Ajoittain esiintyvien vatsakipujen takia tehdyissä maha-suolikanavan tähytyksissä todettiin normaali suolen limakalvo. AAST:ssä onkin keskeistä, että infektiot, pahanlaatuiset kasvaimet ja muut reumasairaudet on suljettu pois, ennen kuin diagnoosi voidaan tehdä. Huolellisen kliinisen tutkimuksen lisäksi vähintään virtsanäyte, veriviljelyt, keuhkojen röntgenkuvaus ja ylävatsan kaikututkimus kuuluvat poissulkuututkimuksiin. Jatkotutkimukset kohdennetaan potilaan oireiden perusteella. Esimerkiksi lymfooman mahdollisuutta voidaan tarkastella leikekuvauksin ja imusolmukenäytteiden avulla. Yksi ryhmä sairauksia, jotka myös tulisi ottaa huomioon, ovat perinnölliset jaksoittaiset kuumeoireyhtymät, kuten Välimeren kuume ja tuumorenekroositekijän (TNF) reseptoriin liittyvä oireyhtymä. Huolellinen sukuanamneesi on tärkeä. Omien potilaidemme suvussa ei esiintynyt kuumeilutautipumusta.

Kirjallisuudessa AAST:n diagnostisia kriteereitä on esitetty lukuisia (Cush ym. 1987, Yamaguchi ym. 1992, Fautrel ym. 2002). Kumpikin potilaistamme täyttää ns. Yamaguchin kriteerit, joita pidetään julkaistuista kriteereistä herkimpinä (taulukko). Suurentunutta ferritiinipitoisuutta on pidetty AAST:n diagnoosia vahvasti tukevana löydöksenä, jolla saattaa olla merkitystä

taudin patogeenisissäkin. Omilla potilaillemme ferritiinipitoisuudet olivat viitealueella.

AAST:n kuten useimpien muidenkin reumasairauksien etiologia on tuntematon. Taudin heterogeenisuus voi kuvastaa sitä, että AAST:ssä on kyse yhden sairauden sijaan joukosta samankaltaisia tulehduksellisia reumasairauksia. Perinnöllisillä tekijöillä on ajateltu olevan merkitystä sairastumisalttiudessa, mutta tulokset ovat olleet ristiriitaisia. Infektioita on epäilty laukaiseviksi tekijöiksi, ja yhtäläisyyksiä mm. reaktiivisiin niveltulehduksiin on esitetty (Efthimiou ym. 2006). Suomalaisessa tutkimuksessa AAST-potilaiden seerumista löytyi vasta-aineita useita eri bakteereja ja viruksia kohtaan (Valtonen ym. 1997). Viimeaikaiset tutkimukset ovat antaneet viitteitä siitä, että muutokset sytokiinin tuotossa olisivat keskeisiä taudin patofysiologiassa. Erityisesti Th1-välitteinen immuunivaste näyttää voimistuneen potilailla, jotka sairastavat aktiivista AAST:tä (Chen ym. 2004). Positiiviset kokemukset ns. biologisista reumalääkkeistä hoitoresistenteissä tapauksissa ovat antaneet viitettä siitä, että erityisesti proinflammatoriset sytokiinit, kuten interleukiinit (IL) 1 ja 6 sekä tuumorenekroositekijä alfa olisivat merkittäviä taudin patogeenisissä.

Molemmat kuvaamistamme potilasta saivat aluksi toistuvasti antibioottihoitoja, mutta vaste niihin jäi epävarmaksi. Glukokortikoidien teho oli sen sijaan alkuvaiheessa dramaattinen. Molemmat potilaat saivat ensisijaisena reumalääkkeenä sulfasalatsiinia. Ensimmäisen potilaan tapauksessa sulfasalatsiini ei pystynyt pitämään tautia remissiossa. Oireilua esiintyi vain pari kertaa vuodessa, ja se parani nopeasti suhteellisen pienellä annoksella glukokortikoidia. Toisen potilaan tapauksessa jatkuva hoito prednisoloniin ei pystynyt pitämään oireilua poissa, mutta vaste sulfasalatsiiniin vaikutti ainakin alkuvaiheessa erinomaiselta. Myös muita reumalääkkeitä kuten hydroksiklorokiinia, metotreksaattia, atsatiopriinia ja leflunomidia on käytetty AAST:n hoidossa silloin, kun vaste glukokorti-

Todennäköisesti ns. biologisten reumalääkkeiden käyttö AAST:n hoidossa lisääntyä tulevaisuudessa.

koideihin on ollut riittämätön tai on jouduttu käyttämään pidempään suurehkoja lääkeannoksia (Efthimiou ym. 2006). Kontrolloituja tutkimuksia taudin lääkehoidosta ei ole tehty. Viime aikoina on yksittäisissä, vaikeissa potilastapauksissa saatu lupaavia tuloksia uusilla biologisilla lääkkeillä kuten tuumorinekroositekijä alfan salpaajilla (Fautrel ym. 2005) ja IL-1-reseptori-antagonistilla anakinralla (Fitzgerald ym. 2005). Fitzgeraldin ym. vaikeasti oireilevat potilaat saivat erittäin nopean kliinisen, hematologisen ja biokemiallisen vasteen anakinraan. Dramaattinen hoitovaste ja toisaalta oireiston palautuminen lääkitystauon aikana viittaavat siihen että IL-1:llä olisi keskeinen merkitys AAST:aan patofysiologiassa.

AAST:n ennuste on yleensä hyvä, mutta kuolemantapauksiakin on raportoitu. Sairauden kulku voi olla itsestään rajoittuva, jaksoittainen tai krooninen. Itsestään rajoittuva taudin muoto kestää yleensä alle vuoden, minkä jälkeen potilaan terveydentila on yleensä hyvä. Jaksoittainen tautimuoto sammuu välillä kokonaan, mutta uusia aktivaatiovaiheita ilmestyy epäsäännöllisin väliajoin. Kroonistuneessa muodossa potilas

oireilee jatkuvasti, ja siihen liittyy usein krooninen nivel tulehdus. Röntgenologisesti havaittava nivelraon kaventuminen ja jopa ankyloituminen erityisesti ranneluiden välinivelissä ja rannekämmluiden välinivelessä on AAST:lle tyypillistä. Moniniveltulehdukset sekä olka- ja lonkanivelten tulehdukset taudin alkuvaiheessa ovat huonon ennusteen merkkejä. Ihottuman puuttuminen ja nivelkipu ilman tulehdusta ennustavat lievempää taudin muotoa. Kuvaamalla potilailla kyseessä tuntuisi olevan jaksoittainen mutta hyvänlaatuinen sairauden muoto.

Tulevaisuudessa prospektiiviset ja kontrolloidut tutkimukset antanevat lisää tietoa niin sairauden patofysiologiasta kuin asianmukaisesta hoidosta. Taudin harvinaisuuden vuoksi tällaisten tutkimusten toteuttaminen on hidasta ja vaikeaa. Todennäköisesti ns. biologisten reumalääkkeiden käyttö AAST:n hoidossa lisääntyy tulevaisuudessa. Toistaiseksi niiden käyttö on kuitenkin lähinnä kokeiluluonteista ja rajoitettu ongelmallisten tapausten hoitoon, kun tavanomaiset reumalääkkeet ovat osoittautuneet tehottomiksi.

Kirjallisuutta

- Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 1971;30:121-33.
- Cabane J, Michon A, Ziza JM, ym. Comparison of long term evolution of adult onset and juvenile onset Still's disease, both followed up more than 10 years. *Ann Rheum Dis* 1990;49:283-5.
- Chen DY, Lan JL, Lin FJ, Hsieh TY, Wen MC. Predominance of Th1 cytokine in peripheral blood and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1300-6.
- Cush JJ, Medsger TA Jr, Christy WC, ym. Adult-onset Still's disease. Clinical course and outcome. *Arthritis Rheum* 1987;30:186-94.
- Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2006;65:564-72.
- Evensen KJ, Nossent HC. Epidemiology and outcome of adult-onset Still's disease in northern Norway. *Scand J Rheum* 2006;35:48-51.
- Fautrel B, Zing E, Golmard JL, ym. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease. *Medicine* 2002;81:194-200.
- Fautrel B, Sibilia J, Mariette X, ym. Tumour necrosis factor alpha blocking agents in refractory adults Still's disease: an observational study of 20 cases. *Ann Rheum Dis* 2005;64:262-6.
- Fitzgerald AA, LeClercq SA, Yan A, ym. Rapid response to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 2005;52:1794-803.
- Hirso L, Louhija A. Wisslerin syndrooma. *Duodecim* 1970;86:684-90.
- Valtonen JMO, Kosunen TU, Karjalainen M, ym. Serological findings in patients with acute syndromes fulfilling the proposed criteria of adult onset Still's disease. *Scand J Rheumatol* 1997;26:342-5.
- Wissler H. Subsepsis allergica. *Ergebn Inn Med Kinderheilk* 1965;23:203-7.
- Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, ym. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992;19:424-30.

PÄIVI EKMAN, LT, erikoistuva lääkäri
paivi.ekman@satshp.fi

REIJO LUUKKAINEN, dosentti, ylilääkäri

Satakunnan keskussairaalan reumasairauksien yksikkö
Steniuksenkatu 2
26100 Rauma

MIKA VIRTALA, LL
Lääkärikeskus Minerva
Kalliokatu 4
26100 Rauma