

گزارش یک مرد جوان مبتلا به تب، با کانون ناشناخته و هیپرفریتینمی: بیماری استیل با شروع در بزرگسالی

جواد خدادادی^۱، نجمه نمازی^{۲*}

چکیده

زمینه و هدف: بیماری استیل بزرگسالان (Adult Onset Still's Disease, AOSD)، یک اختلال التهابی سیستمیک نادر با علت ناشناخته است. این اختلال با تب‌های نیزه‌ای، راش‌های محوشونده و درگیری مفاصل مشخص می‌شود. افزایش سطح سرمی پروتئین واکنش‌دهنده فاز حاد، فریتین، تعداد گلبول‌های سفید خون و تعداد پلاکت‌ها نیز از دیگر مشخصه‌های آزمایشگاهی این اختلال می‌باشد. هیپرفریتینمی ممکن است نقش مفیدی در تشخیص و مانیتورینگ بیماری برعهده داشته باشد.

معرفی مورد: در این مقاله به معرفی یک آقای ۲۷ ساله با علائم تب و گلودرد، میالژی، اسپلنومگالی و هیپرفریتینمی به‌عنوان یک مورد مبتلا به بیماری استیل بالغین تحت درمان پرداخته شده است.

کلید واژه‌ها: آرتریت جوانان؛ بیماری استیل بزرگسالان؛ تب با کانون ناشناخته؛ هیپرفریتینمی؛ آرتریت روماتوئید.

^۱استادیار بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.

^۲متخصص بیماری‌های عفونی، سازمان تأمین اجتماعی، بیمارستان تأمین اجتماعی شفا، سمنان، ایران.

لطفاً به این مقاله به‌صورت زیر استناد نمایید:

Khodadadi J, Namazee N. A Report of a young man with fever of unknown origin and hyperferritinemia: Adult-onset still's disease. Qom Univ Med Sci J 2015;9(3):69-72. [Full Text in Persian]

*نویسنده مسئول مکاتبات:

نجمه نمازی، سازمان تأمین اجتماعی، بیمارستان تأمین اجتماعی شفا، سمنان، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی:

namazee_n@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۳/۸/۲۷

تاریخ پذیرش: ۹۳/۹/۴

مقدمه

بیماری استیل بزرگسالان (Adult Onset Still's Disease, AOSD) یک اختلال التهابی سیستمیک نادر با علت ناشناخته است (۱، ۲). این اختلال با تب‌های نيزه‌ای (Spiking Fever)، راش‌های محوشونده و درگیری مفاصل مشخص می‌شود (۳). افزایش سطح سرمی پروتئین واکنش‌دهنده فاز حاد (CRP)، فریتین، تعداد گلبول‌های سفید خون (WBC) و تعداد پلاکت‌ها نیز از دیگر مشخصه‌های آزمایشگاهی این اختلال می‌باشد (۴). هیچ تست آزمایشگاهی به‌تنهایی برای AOSD، تشخیصی نیست. بنابراین، تشخیص براساس یک‌سری از معیارها بوده که اکثراً نیز بالینی هستند، اما تعدادی از آنها نیز پاراکلینیک می‌باشند. هدف درمانی در این بیماری، کاهش التهاب، همچنین کندکردن سیر بیماری است (۵). در این مقاله به معرفی یک بیمار مبتلا به تب با کانون ناشناخته و هیپرفریتیمی که در نهایت، با تشخیص بیماری استیل بزرگسالان مورد درمان قرار گرفت، پرداخته شده است.

شرح مورد

بیمار مرد ۲۷ ساله‌ای است که با علائم تب، احساس لرز، گلودرد، میالژی و آرترالژی به بیمارستان مراجعه کرد. بیمار چند روز قبل از پذیرش در بیمارستان، به‌علت برگشت از سفر حج تحت درمان با آنتی‌بیوتیک‌ها و آنالژزیک‌های مختلف به‌صورت سرپایی (بدون حصول تغییر چشمگیری در شرایط وی) قرار گرفته بود. معاینات بالینی؛ تب ۳۹/۳ درجه سانتیگراد، ضربان قلب ۹۵ ضربه در دقیقه و فشار خون ۱۱۰/۷۰ میلی‌متر جیوه را نشان داد. در معاینه حلق بیمار، اریتم مختصر، بدون وجود آگزودا یافت شد. صداهای قلب و ریه بیمار نرمال بود. در معاینه شکم نیز اسپلنومگالی دیده شد. در پوست بیمار، هیچ راشی مشاهده نگردید.

مطالعات اولیه آزمایشگاهی در هنگام پذیرش بیمار، نشان‌دهنده وجود شمارش گلبول‌های سفید (۱۷۰۰۰ میکرولیتر با ۸۵٪ نوتروفیل) بود که در عرض چند روز بستری در بیمارستان به ۳۱۹۰۰ میکرولیتر (با ۹۰٪ نوتروفیل) رسید. سرعت رسوب گلبول‌های قرمز (ESR)، آسپاراتات آمینو ترانسفراز (AST) و آلانین آمینو ترانسفراز (ALT) نیز سنجش شد که به‌ترتیب به‌صورت ۶۲ میلی‌متر در ساعت، ۹۳ واحد در لیتر و

۸۳ واحد در لیتر گزارش شد. آزمایشهای کشت خون و ادرار، همچنین آزمایش رایت (Wright)، دو مرکاپتو اتانل (2ME) و لام خون محیطی جهت مالاریا منفی بود. از آزمایش PCR جهت تشخیص کوروناویروس MERS و آنفلوآنزای تیپ AH1N1، (به‌علت برگشت از سفر حج) استفاده شد که این تست‌ها نیز در آزمایشگاه مرجع انجام گرفت. آزمایشهای آنتی‌بادی هپاتیت C و HIV، همچنین بررسی آنتی‌ژن سطحی هپاتیت B و آنتی‌بادی IgM ویروس CMV نیز منفی گزارش شد. عکس قفسه صدري (CXR) بیمار هیچ ناهنجاری خاصی را نشان نداد. لذا به‌صورت درمان تجربی (Empirical) برای بیمار، آزیترومایسین، سفتریاکسون و اسلتامیویر (۷۵ میلی‌گرم، ۲ بار در روز) تجویز شد. در ادامه معاینات، راش‌های ماکولوپاپولار غیرچرکی و صورتی‌رنگ روی شکم و پشت بیمار گسترش یافته بود و تب مریض به‌صورت متناوب ادامه داشت. لذا آنتی‌بیوتیک از سفتریاکسون به ایمی‌پنم تغییر یافت. در بیمار، مختصری از تب با درجه پایین باوجود درمان آنتی‌بیوتیکی تجربی دیده شد. به‌همین علت آزمایشهای روماتولوژیک {آنتی‌بادی ضد هسته‌ای (ANA)، آنتی‌بادی ضد دو رشته‌ای DNA (Anti-Ds DNA)، Anti-CCP، آنتی‌بادی ضدعضلات صاف (ASMA) و فاکتور روماتوئید (RF)} برای مریض درخواست گردید.

اما تمام آزمایشها منفی و سطح فریتین خون نیز بیش از ۳۰۰۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر بود. جواب PCR برای کوروناویروس (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) و آنفلوآنزای تیپ AH1N1، منفی گزارش شد. در نهایت، با توجه به تظاهرات بالینی و تست‌های آزمایشگاهی، برای بیمار تشخیص AOSD داده شد، در نتیجه تحت درمان با پردنیزولون و سیکلوسپورین قرار گرفت. تب بیمار بعد از چند روز قطع شد و بیمار با وضعیتی مناسب مرخص گردید.

بحث

ASOD یکی از تشخیص‌های افتراقی تب با کانون ناشناخته (Fever of unknown Origin, FUO) است. در این مطالعه بیمار با تب همراه با کانون ناشناخته، پاسخ درمانی مناسب به درمان تجربی نداد.

جدول: کرایتریای تشخیصی یا ماگچی برای بیماری استیل بزرگسالان

مینور	ماژور
گلورد	آرتراژی < ۲ هفته
لنفادنوپاتی/ اسپلنومگالی	تب < ۳۹ درجه متناوب ≤ یک هفته
تست‌های عملکرد کبدی مختل	راش تیپیکال
ANa منفی و RF منفی	شمارش گلبول سفید < ۱۰۰۰۰ (گرانولوسیت < ۸۰٪)

بیمار این case، حداقل از ۳ معیار ماژور، ۲ معیار شامل تب متناوب ≤ ۳۹ درجه سلسیوس برای بیش از یک هفته، راش تیپیکال و لکوسیتوز ≤ ۱۰۰۰۰ با سلول‌های پلی‌مورفونوکلتر بیش از ۸۰٪، همچنین از ۵ معیار مینور، ۴ معیار شامل: گلورد، اسپلنومگالی، ANA/Rf منفی و تست‌های عملکرد کبدی غیرطبیعی را داشت. این بیمار هیپرفریتیمی (سطح فریتین بیش از ۳۰۰۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر) و افزایش آنزیم‌های کبدی را نشان داد. هیپرفریتیمی به تشخیص AOSD کمک می‌کند و اندازه‌گیری سریال سطوح سرمی آن در بررسی پاسخ به درمان کمک‌کننده است. سطوح بالای فریتین سرم، معمولاً تا پنج برابر یا بیشتر از سطح بالایی نرمال (۵۰۰۰۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر)، به‌عنوان یکی از مارکرهای آزمایشگاهی AOSD معرفی می‌شود (۱۲، ۱۱). فوجی و همکاران گزارش کردند اختلال عملکرد کبدی و افزایش سطح سرمی فریتین، مارکرهای قابل استفاده برای فعالیت بیماری است (۱۳). در این بیمار، افزایش تعداد لکوسیت‌ها با غلبه نوتروفیل‌ها نیز دیده شد. طبق بررسی انجام شده توسط Pardo-Cabello و همکاران، لکوسیتوز به‌عنوان یک ناهنجاری هماتولوژیک متداول در بیماری استیل بزرگسالی مطرح است (۱۴). در نتیجه، AOSD می‌تواند به‌عنوان یک تشخیص مهم در بیمار با تب بدون کانون شناخته شده، با توجه به تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی قرار گیرد. همچنین هیپرفریتیمی ممکن است نقش مفیدی در تشخیص و مانیتورینگ بیماری برعهده داشته باشد.

در مطالعه‌ای که توسط Jin-Ling و همکاران انجام شد AOSD شایع‌ترین علت تب با کانون ناشناخته، در بین علل بیماری‌های روماتولوژیکی گزارش گردید (۶).

Efthimiou و همکاران نیز در مطالعه خود نشان دادند AOSD ممکن است یک سندرم واکنشی بوده که عوامل عفونی مختلفی به‌عنوان محرک‌های ژنتیکی (Trigger) عامل مستعدکننده برای ایجاد آن هستند (۷).

Akkurut و همکاران نیز معتقد بودند تظاهرات بالینی AOSD ممکن است با بسیاری از شرایط دیگر مانند بیماری‌های عفونی همپوشانی داشته باشد (۸). بیمار این case، تب و سندرم شبه آنفلوآنزا را بعد از برگشت از زیارت حج نشان داد. بنابراین، MERS و آنفلوآنزای تیپ AH1N1 به‌عنوان تشخیص افتراقی مهم برای وی مطرح گردید، اما جواب PCR برای MERS coronavirus و آنفلوآنزای تیپ AH1N1 منفی گزارش شد.

AOSD اکثراً با تریادی شامل تب‌های نیزه‌ای بالا، راش‌های کاراکتریستیک (صورتی سالمون و محوشونده) و آرتریت بروز می‌کند. تب در این بیماری معمولاً ۳۹ درجه یا بالاتر و به‌صورت متناوب ظاهر شده که ممکن است متعاقب آن، فرد دچار سروزیت، گلورد، میالژی و آرتراژی گردد (۷). مشخصه‌های بالینی و آزمایشگاهی دیگر ذکر شده در مورد این بیماری شامل: لنفادنوپاتی، هپاتواسپلنومگالی، لکوسیتوز، افزایش آنزیم‌های کبدی، افزایش میزان رسوب گلبول‌های قرمز (ESR) و فریتین است (۹). معتبرترین معیارهای پذیرفته شده در متون، معیارهای Yamaguchi شامل ۴ ضابطه ماژور و ۴ ضابطه مینور است که وجود دو یا بیشتر از معیارهای ماژور برای این بیماری به ترتیب حساسیت و اختصاصیتی برابر با ۹۶/۲٪ و ۹۲/۱٪ می‌باشد (۵، ۱۰) (جدول).

References:

1. Stoica GS, Cohen RI, Rossoff LJ. Adult Still's disease and respiratory failure in a 74 year old woman. *Postgrad Med J* 2002;78(916):97-98.
2. Yilmaz S, Karakas A, Cinar M, Coskun O, Simsek I, Erdem H, et al. Adult onset Still's disease as a paraneoplastic syndrome-a case report and review of the literature. *Bull Hosp Jt Dis* 2013;71(2):156-60.
3. Maria AT, Le Quellec A, Jorgensen C, Touitou I, Rivière S, Guilpain P. Adult onset Still's disease (AOSD) in the era of biologic therapies: Dichotomous view for cytokine and clinical expressions. *Autoimmun Rev* 2014;13(11):1149-59.
4. Woodrick RS, Ruderman EM. Interleukin 6 inhibition-RA and beyond. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2011;69(3):225-9.
5. Owlia MB, Mehrpoor G. Adult-onset Still's disease: A review. *Indian J Med Sci* 2009;63(5):207-21.
6. Jin-ling M, Jian C, Yu-tang W, Yan-yan G, Qing-yi M. Etiology and clinical features of fever of unknown origin. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2011;33(1):83-7.
7. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2006;65(5):564-72.
8. Akkurt ZM, Bozkurt M, Uçmak D, Türkcü G, Uçak H. Atypical cutaneous features in adult onset Still's disease. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2014;80(3):250-3.
9. Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 1971;30(2):121-33.
10. Valluru N, Tamma VS, Windham M, Mekonen E, Begum R, Sanderson A. Rare manifestation of a rare disease, acute liver failure in adult onset Still's disease: Dramatic response to methylprednisolone pulse therapy-A case report and review. *Case Repo Med* 2014;2014:375035.
11. Mehta B, Efthimiou P. Ferritin in adult-onset Still's disease: Just a useful innocent bystander. *Int J Inflamm* 2012;2012:298405.
12. Rosário C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, D'Cruz DP, Shoenfeld Y. The hyperferritinemic syndrome: Macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med* 2013 Aug 22;11:185.
13. Fujii K, Rokutanda R, Osugi Y, Koyama Y, Ota T. Adult-onset Still's disease complicated by autoimmune hepatitis: Successful treatment with infliximab. *Intern Med* 2012;51(9):1125-8.
14. Pardo-Cabello AJ, Manzano-Gamero V, Javier-Martínez R. Fever of unknown origin and leukemoid reaction as initial presentation of adult-onset Still's disease. *Acta Reumatol Port* 2014;39(1):98-9.

A Report of a Young Man with Fever of Unknown Origin and Hyperferritinemia: Adult-onset Still's Disease.

Javad Khodadady¹; Najmeh Namazee² *

¹Associate Professor of Infectious Diseases, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran.

²Specialist Infectious Diseases, Iranian Social Security Organization, Shafa Hospital, Semnan, Iran.

Abstract

Background and Objectives: Adult onset Still's disease (AOSD) is a rare systemic, inflammatory disorder with unknown etiology.

This disorder is characterized by spiking fever, evanescent rash and joint involvement. Elevated CRP, ferritin levels, white blood cells and platelet counts are some laboratory features of this disorder. hyperferritinemia may play a useful role in diagnosis and monitoring the disease.

Case Report: In this article a 27 year old male with fever, sore throat, myalgia, splenomegaly and hyperferritinemia is described, who was diagnosed and treated as a case of adult onset Still's disease.

Keywords: Arthritis, Juvenile; Still's Disease, Adult-Onset; Fever of Unknown Origin; Hyperferritinemia; Arthritis, Rheumatoid.

****Corresponding Author:***
Najmeh Namazee, Iranian Social Security Organization, Shafa Hospital, Semnan, Iran.

Email:
namazee_n@yahoo.com

Received: 19 Nov, 2014

Accepted: 25 Nov, 2014