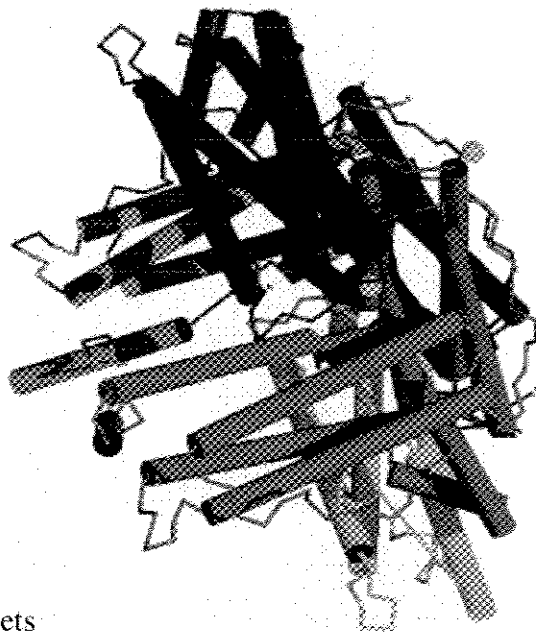


# Adult onset of Still's disease in Northern Norway with evaluation of serumferritin as a diagnostic and prognostic tool.



Ferritinetts  
sekundærstruktur

5.års oppgave i Stadium IV – medisinstudiet ved Universitetet i Tromsø

Av: **Stud.med. Karl Jakob Evensen, Kull-98**

Veileder: **Hans C. Nossent, prof. ved Institutt for klinisk medisin, Uito / overlege  
revmatologisk avd , UNN**

Bidragster: **Tom J. Swaak, dr.med. Dept. Rheumatology, Ikazia Hospital, Rotterdam,  
Nederland**

Tromsø 30.08.2003

## *Innholdsfortegnelse*

<b>Innholdsfortegnelse</b> .....	2
Abstract .....	3
Introduksjon.....	5
Materiale og metode .....	8
Pasienter .....	8
Datainnsamling .....	9
Statistikk.....	10
Resultater.....	10
Insidens og demografiske data .....	10
Klassifikasjonskriterier .....	11
Klinikk .....	11
Laboratorieprøver.....	11
Forløp og endepunkter .....	12
Diskusjon.....	13
Konklusjon .....	15
Referanser.....	16
Tabell I .....	18
Graf I .....	19
Labprøver ved diagnostetidspunkt.....	20
Tabell II .....	21
VEDLEGG:	
I) American College of Rheumatology 1987 Criteria for the Classification of Acute Arthritis of Rheumatoid Arthritis .....	22
II) Registreringsskjema .....	23

*Abstract*

**Adult onset Still's disease in Northern Norway with evaluation of serumferritin as a diagnostic and prognostic tool.**

Karl J Evensen<sup>1</sup>, Tom J Swaak<sup>2</sup>, Hans C Nossent<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute Clinical Medicine, University of Tromsø, Tromsø, Norway<sup>2</sup>Dept. Rheumatology, Ikazia Hospital, Rotterdam, Netherlands

**Background:** Adult Onset Still's Disease (AOSD) is a relative rare systemic disease of unknown etiology with an outcome that is unpredictable and varies from chronic, progressive, remitting/relapsing to self-limiting. High serum ferritin levels may aid in the diagnosis of AOSD.

**Aim of the study:** 1) to describe AOSD incidence in the homogenous and stable population of North Norway 2) to determine the usefulness of serum-ferritin as a prognostic parameter at disease onset.

**Patient and methods:** Retrospective cohort study of all patients with AOSD diagnosis (ICD10 code M06.1) registered at two hospitals. For the epidemiologic study only patients seen at the University Hospital of Northern Norway in the period between 1990-2000 were included. For the serum.ferritin study, additional data from one Dutch hospital were included to increase sample size. A group of 25 age- and gender matched patients with new onset rheumatoid arthritis in the same time period served as controls. Data were extracted from computerised records with the use of a predefined data collection form. Non-parametric tests were used to compare differences between various groups.

**Results:** Thirteen patients (9 men, mean age 33,8 yr) received a clinically confirmed AOSD diagnosis in Northern Norway (adult population 175.000), giving an annual incidence of 4/million adults and a pointprevalence in 2000 of 69/million and in 1990 of 34/million. Diagnostic sensitivity for Yamaguchi's criteria was 92,3 %. At disease onset the AOSD patients had significantly lower values of hemoglobin ( $p=0,009$ ), higher number of WBC ( $p<0,001$ ), higher ESR ( $p=0,001$ ) and CRP ( $p<0,001$ ) and higher ASAT ( $p=0,004$ ) and serum Ferritin ( $p<0,001$ ) compared to the RA patients. During a mean followup of 69 months after the start of therapy seven patient (31,8%) remained in remission, while 6 developed a chronic progressive and 9 a relapsing disease course. The number of Yamaguchi's criteria, levels of ESR and CRP or other variables were not associated to the outcome. Ferritin was significantly higher

(p=0,044) amongst patient with chronic or remitting-relapsing disease course than amongst patient with remitting disease. A cutoff at 5 times the normal ferritin levels for age and sex, gave a sensitivity of 100% and a specificity of 60% for chronic and progressive disease.

**Conclusions:** AOSD has a higher incidence in Northern Norway than in Europe or Japan . Serumferritin levels > 5 times the normal value have not only diagnostic value, but may also serve as a predictor for non-remitting disease.

## Introduksjon

Sykdommen juvenil artritt ble første gang beskrevet i 1864 av Cornil. Siden den gang er juvenil artritt blitt klassifisert i flere subgrupper etter klinikk og paraklinikk<sup>1</sup>. Frederic Still (1868-1941) klassifiserte i 1897 ca 20 pasienter med juvenil artritt etter hvilke symptomer sykdommen debuterte med<sup>2</sup>. 12 barn hadde i tillegg til artritt systemiske manifestasjoner som høy feber, lymfeadenopati, splenomegali, hepatomegali og pericarditt, og ble satt i en egen subgruppe. Still var Londons mest ansette pediater, og ble England første professor i pediatri. Han ble også huslegen til prinsessene Elisabeth og Margareth, og adlet til sir<sup>3</sup>.

Etter hans artikkel, som ble regnet for datidens standardverk, ble juvenil artritt og Still's disease brukt som synonymer. I dag brukes fortsatt Stills sykdom som synonym til systemisk juvenil artritt i ICD-10. I 1950-60 årene ble det gjort nærmere forsøk på å finne gode klassifiseringskriterier, diagnostiske kriterier og en entydig nomenklatur. I Europa var det legene Bywaters og Ansell<sup>4</sup> som stod sentralt i dette arbeidet, og de foreslo at juvenil kronisk polyartritt (JCP) skulle være samlebetegnelse både for Still's sykdom, revmatoid faktor-positiv leddsykdom, kronisk tarmsykdom, juvenil Bekhterevs syndrom, systemisk lupus erythematosus og psoriasisartritt m.fl. Noen år tidligere hadde imidlertid amerikanerne Cross og Boots<sup>5</sup> introdusert betegnelsen juvenil revmatoid artritt (JRA), som ble enerådende i USA og Canada. I Europa gikk betegnelsen JCP etter hvert over til juvenil kronisk artritt (JCA), mens amerikanerne endret til juvenil artritt (JA) som en samlebetegnelse på idiopatiske artritter hos barn.

Det foreligger derfor i dag to forskjellige klassifikasjonssystemer for idiopatiske artritter hos barn, et amerikansk<sup>6</sup> og et europeisk<sup>7</sup>, som skiller seg vesentlig på flere områder.

Begge klassifikasjonssystemene har imidlertid de samme tre subgruppene; oligoartikulært, polyartikulært og systemisk artritt. Systemisk artritt settes når det i tillegg til artritt er daglige febertopper over 40°C, og det er også ofte en rekke andre systemiske manifestasjoner.

Adult-onset Still's disease (AOSD) er en relativt ny diagnose, første gang beskrevet av Bywaters i 1971<sup>8</sup>, hvor han beskrev 14 voksne pasienter med symptomer lik systemisk juvenil artritt, Stills type. Siden den

gang er det beskrevet en rekke liknende tilfeller, og det er også kommet flere forslag til diagnosekriterier<sup>9</sup>

<sup>13</sup>. I dag brukes oftest Yamaguchis kriterier da disse har best sensitivitet, som er på 92%<sup>14</sup>:

Major kriterier	Minor kriterier
Feber >39 <sup>0</sup> C	Pharyngitt
Artralgi >2 uker	Lymfeadenopati el. Splenomegali
Typisk eksantem	Forhøyede leverprøver
Leukocytose, hvor >80% neutrofile	Negativ RF og ANA

For å sette diagnosen kreves >5 kriterier, hvorav minst 2 major, og det er i tillegg eksklusjonskriterier som infeksjon, malignitet og en del revmatologiske sykdommer.

Sykdommens kardinalsymptomer er daglige febertopper (39-40<sup>0</sup>C), fluktuerende makulopapulært utslett relatert til febertopper, artritt, hepatosplenomegali, lymfeadenopati, serositt, neutrofil leukocytose og høye akutfaserverdier. Diagnosen settes ofte sent, etter intensiv sepsisbehandling, og som eksklusjonsdiagnose etter utallige negative blodkulturer. En del pasienter har roligere forløp, og har først fått diagnosen "Feber uten kjent årsak" (FOU), eller har hatt gjentatte serositter uten kjent etiologi.

Diagnosen er, på tross av klare retningslinjer, vanskelig å sette da kriteriene inneholder eksklusjonskriterier som må utredes før man kan sette diagnosen. Aktuelle tentative differensialdiagnoser er malignitet, spesielt lymfom og leukemi, infeksjoner som sepsis og reumatologiske sykdommer som polyartrittis nodosa og dermato/polymyocittis. Behandling for AOSD er steroider og andre immunsupprimerende medikamenter som kan forverre en eventuell infeksjon, slik at disse differensialdiagnosene må utredes før AOSD diagnosen kan settes. I motsetning til en del andre revmatologiske sykdommer, finnes ingen sikre serologiske markører som kan benyttes i utredningen av sykdommen, da pasientene tester negativt for alle kjente faktorer.

Fra slutten på 80-tallet ble det beskrevet en sammenheng mellom nivå av akutfaseproteinet ferritin og aktivitet av AOSD. Det ble funnet at dette proteinet ofte viste svært høye serumverdier under aktiv fase av AOSD, og et generelt høyere nivå enn ved annen inflammatorisk respons eller levercytolyse. En rekke artikler belyser denne sammenhengen<sup>15 16</sup>. Svært høye ferritinverdier kan derfor være til hjelp i diagnostikken av AOSD, selv om dette foreløpig ikke er en del av diagnosekriteriene for sykdommen.

Serum-ferritin er et av akutfase proteinene (AFP), som øker ved en akutfase respons (AFR). AFR er en uspesifikk reaksjon på et skadende stimuli, inkludert traume, infeksjon, neoplas og inflammasjonstilstander. Hovedvirkningen av AFR er produksjonen av akutfaseproteiner i hepatocytene. AFP er definert som de proteinene som øker eller minsker over 25% ved en inflammatorisk prosess. Virkningen er vid, og de kan virke inn på inflammasjonsprosessen ved å initiere, vedlikeholde, forsterke, hemme eller sanere den. Produksjonen av proteinene er regulert av cytokiner, hvor interleukin 6 (IL-6) er den viktigste. En hel rekke andre cytokiner, blant annet tumor nekrose faktor alfa (TNF- $\alpha$ ) og interleukin 1 (IL-1) virker også inn, og kan ha både additiv, synergistisk og hemmende effekt på AFR<sup>17</sup>. Cytokinene blir produsert av en rekke celler, hvor de viktigste er makrofager og monocytter ved inflammasjonsområdet.

I kliniske studier der pasienter er behandlet med TNF- $\alpha$  og IL-6 er det vist en sterk korrelasjon mellom de ulike akutfaseproteinene, som øker under denne behandlingen<sup>18-20</sup>. En sterk økning i C-reaktivt protein (CRP) og serum amyloid A (SAA) er fulgt av en økning i blant annet ferritin, proteaseinhibitorer og complement faktorer. Normalt er det en fast korrelasjon mellom CRP og ferritin<sup>21</sup>, noe som også er gjeldende for de aller fleste revmatologiske sykdommer. Dette gjelder imidlertid ikke for AOSD, hvor de høye ferritinverdiene ikke gir denne korrelasjonen til CRP. Årsaken til dette, samt den høye ferritinstigningen er i hovedsak ukjent.

Stam og medarbeidere<sup>21</sup> beskrev behandlingen av 15 pasienter med høyrisiko melanom, som postoperativt fikk interferon  $\alpha$  (INF- $\alpha$ ) som en del av adjuvant behandling, og man fant da en signifikant økning i ferritin, og en signifikant reduksjon i CRP. INF- $\alpha$  kan dermed være en del av mekanismen som gir så markert høye ferritinverdier i AOSD uten tilsvarende CRP økning, uten at dette er videre kjent. Det er også funnet ekstremt høye verdier av interleukin 18 (IL-18) hos pasienter med AOSD, og hvor nivået var korrelert til ferritinverdi og sykdomsaktivitet, noe som man ikke finner igjen hos pasienter med andre revmatologiske sykdommer<sup>22</sup>. Nivået av interferon gamma, IL-6 og TNF- $\alpha$  viser høye verdier ved AOSD som ved andre revmatologiske sykdommer, og forklarer derfor ikke forskjellen i ferritin<sup>23</sup>.

Ferritinproteinet inneholder ca 4500 jernmolekyler hver, og er vevets løselige jernlager, i motsetning til den andre lagringsformen, hemosiderin, som ikke er løselig. Serum ferritin har en jevn konsentrasjon, og avspeiler kroppens jernlager. Ferritinets funksjon i serum og hvorfor det øker ved en akutfasereaksjon er ikke kjent.

Fautrel og medarbeidere<sup>13</sup> kom i 2002 med forslag til nye diagnosekriterier for AOSD, hvor et av hovedkriteriene er <20% glycosylert ferritin i forhold til total-ferritin. Funksjonen til dette glycosylerte ferritin er ukjent, men det holder en mer konstant verdi (ratio) ved svingninger i sykdomsaktivitet enn total serum-ferritin, og er i tillegg mer spesifikt for AOSD enn serum-ferritin<sup>24</sup>. Undersøkelse av isoferritiner er ikke rutineundersøkelse, og er foreløpig kun brukt i forskning.

Man vet lite om prognosen for den enkelte pasient ved symptomdebut, og gode verktøy for dette mangler<sup>25</sup>. Studier som er gjort har få inkluderte pasienter, og det foreligger ikke entydige resultater om prognose.

Vi ønsket å se på serum-ferritin som et diagnostisk og prognostisk verktøy ved AOSD, og sammenlignet nivå serum-ferritin med forløp og endepunkter ved siste kontroll. I tillegg så vi på AOSDs forekomst, klinikk, paraklinikk og forløp i Nord-Norge.

### *Materiale og metode*

#### Pasienter

Vi har i denne studien samlet samtlige pasienter som er registrert med diagnosen i tidsrommet 1990-2000 ved Universitetssykehuset i Nord-Norge. Det vil si både pasienter som har fått diagnosen siden 1990 og pasienter som har fått diagnosekoden registrert ved kontroll eller opphold siden 1990.



Det ble ved søk i databasen funnet 42 pasienter født før 1970 som hadde ICD-10 koden til "Stills sykdom med debut i voksen alder". Ved gjennomgang av disse papirjournalene ble det funnet 12 pasienter som hadde fått riktig diagnose. For å få flere pasienter ble også samtlige som hadde fått juvenil artritt diagnose undersøkt. Det ble da funnet 188 pasienter, hvor man etter en gjennomgang fant 1 pasient som tilfredsstilte kriteriene for AOSD. Alle som hadde fått diagnosen før 15-årsalder, hadde systemisk juvenil artritt som barn eller som hadde annen pågående inflammatorisk eller revmatologisk sykdom ble ekskludert. Dermed satt man igjen med en pasientpopulasjon på 13 pasienter av et pasientgrunnlag på 175.000 voksne.

For å få en større populasjon i oppfølgingsdelen av studien er et upublisert materiale på ni pasienter fra Nederland tatt med, og man kommer da opp i en populasjon på 22 pasienter, som er en av de større beskrevne populasjoner.

25 pasienter med revmatoid artritt (RA) er tatt med som kontrollgruppe. De er tatt fra RA-databasen ved Universitetssykehuset i Nord-Norge, og tilfredstiller ARC-kriteriene (American College of Rheumatology, vedlegg I).

#### Datainnsamling

Det ble i forkant av journalgjennomgangen laget skjema med i overkant av 100 variabler, som så ble registrert (Vedlegg II). Det ble brukt både A- og B-journaler, samt datajournal for innhenting av informasjon. Labdata ble hentet i både papirjournal og på labdatabasen.

Manglende serum-ferritinverdi hos de eldste pasientene ble innhentet ifra nedfrosset serum der dette fantes, da dette ikke var rutineprøve tidligere.

## Statistikk

Dataanalyse ble gjort i SPSS (ver. 11.0.0). I utregningen ble det benyttet ikke-parametriske tester for å se om det var signifikant sammenheng mellom ferritinverdi, forløp og endepunkt. Medianverdier er brukt som mål på gjennomsnitt.

## Resultater

### Insidens og demografiske data

Av de 13 norske pasientene var det ti menn (M/K ratio 3,33), med gjennomsnittlig alder på 33,8 år (range 15-77 år). Tabell I viser demografiske data om pasientene i undersøkelsen. Ingen av verdiene viste signifikant forskjell mellom kjønnene. Minste insidens i Nord-Norge ble funnet til 0,4/100.000 per år, en pasient er død, og punktprevalens i 2000 var 6,8/100.000. Punktprevalens i 1990 var 3,4/100.000.

En pasient hadde tidligere fått diagnosen Revmatoid artritt, men han var seronegativ og hadde ikke hatt symptomer på en rekke år før AOSD. Ellers hadde ingen av pasientene kjent revmatologisk sykdom eller verifisert familiehistorie.

I det nederlandske materialet var det fire menn (M/K ratio 0,8), og populasjonen hadde en gjennomsnittlig alder på 33,4 år (range: 18-51 år). Denne populasjonen er inkludert i utregninger med ferritinverdi, andre data er kun for Nord-Norgepopulasjonen.

Kontrollgruppen inneholdt 25 pasienter med RA etter ACR-kriteriene (Vedlegg I), hvorav 16 menn (M/K ratio: 1,78). Gjennomsnittlig alder var 40,6 år (range: 21-58 år), og alle hadde fått diagnosen mellom 1993 og 1997.

## Klassifikasjonskriterier

Av graf I sees det at 31% tilfredsstilte alle Yamaguchis åtte kriterier, mens 23% tilfredsstilte akkurat fem av åtte. Alle hadde minimum to majorkriterier, og åtte hadde alle fire. Andelen majorkriterier var hyppigere enn minor, med 11 pasienter som hadde flest major eller like mange som minor. En pasient hadde bare totalt fire kriterier, men sensitiviteten er ca 92%, og diagnosen ble vurdert av klinikere som sikker. Dette er et lite materiale, men man finner en sensitivitet på 92,3% med Yamaguchis kriterier, noe som stemmer godt overens med andre studier.

## Klinikk

Seks pasienter hadde tidligere fått diagnosen feber uten kjent årsak. Ti hadde utslett, hvorav syv hadde utslett både på truncus og ekstremiteter. Serositt forelå hos tre pasienter, en hadde både peritonitt, pleuritt og pericarditt, mens en hadde pericarditt og en hadde peritonitt. Magesmerter uten peritonitt fantes hos tre andre pasienter. Lymfeadenopati fantes hos åtte (83,3%), hvorav to også hadde splenomegali.

Hepatomegali fantes kun hos en person.

## Laboratorieprøver

Laboratorieprøvene viste ingen signifikant kjønnsforskjell. Det forelå normocytær anemi hos åtte (83,3%) pasienter. Det fantes ikke noe entydig mønster over leverprøvene. Fire pasienter hadde både cholestase (>ALP el. >gGT) og hepatolysemønster (>ASAT el. >ALAT), en hadde hepatolyse og tre cholestase.

Ferritinverdien (n=6) viste en medianverdi på 968 µg/l, seks hadde over normalverdien og en hadde over 5x normalverdi. Ferritinverdi (n=9) i populasjonen fra Nederland viste en medianverdi på 7058 µg/l og seks hadde over 5x normalverdi.

Sammenlignet med RA kontrollgruppen er det lavere hemoglobin (p= 0,009), leukocytose (p<0,001), høyere SR (p=0,001) og CRP (p<0,001) og høyere ASAT (p=0,004). Verdiene ifra kontrollgruppen er tatt ved diagnosetidspunkt. Ferritin /CRP-ratio viste i pasientgruppen med AOSD en medianverdi på 9,8, mens RA pasientene hadde en ratio på 1,7.

## Forløp og endepunkter

Median oppfølgingstid for Nord-Norge populasjonen var fem år (range: 0-23 år), og i løpet av denne tiden var det en innleggelse per pasient på grunn av AOSD (range: 0-22). Av pasientene med residiv eller vedvarende sykdom (n=7), var median antall innleggelser 5,5. Ved siste kontroll var median prednisolondose 1,25 mg/dg, og tre brukte DMARD, hvorav en pasient brukte to stk.

Forløpet (Tabell III) viste at seks (46,2%) ikke fikk residiv, mens syv hadde vedvarende sykdom eller gjentatte residiv. Fire var blitt ufør, hvorav en i gruppen uten residiv, men vedkommende var pilot og mistet sertifikater grunnet kronisk smerteproblem etter diagnosen. En pasient var død i en alder av 84 år, av ukjent årsak.

Median oppfølgingstid for den nederlandske populasjonen var på fire år (range: 0,7-9 år), og det var et forløp som viste at en ikke fikk noe residiv, mens åtte hadde vedvarende eller stadig residiverende sykdom. I alle følgende tester med ferritinverdi er denne populasjonen inkludert.

Ferritinverdi og forløp ble sammenlignet, og viste signifikant sammenheng  $p=0,044$  (to-sidig) ved bruk av Mann-Whitney og Kruskal-Wallis tester. Det forelå ingen signifikant sammenheng mellom SR eller CRP og forløp. Av endepunktene erosiv artritt, serositt, uførhet og død, forelå ingen signifikant sammenheng med ferritin. Det forelå heller ingen sammenheng mellom antall av Yamaguchis kriterier, forløp og endepunkter.

Pasientene med ferritinverdi over 5x normalverdi ble gruppert for seg selv, og sammenlignet med forløp. Fisher's Exact Test viste signifikant sammenheng  $p=0,035$  (to-sidig). Samtlige pasienter ned ferritinverdi over 5x normalverdi (n=7) hadde kronisk eller stadig residiverende forløp, mens fire uten så høy ferritinverdi fulgte samme forløp. Det ble ikke funnet noen signifikant sammenheng mellom ferritin over 5x normalverdi, død og uførhet i dette materialet.

Det største ferritinlager finnes i hepatocytene, men når man sammenlignet type leverskade og ferritinverdi over 5x, fant man ingen signifikant sammenheng. Det var fem pasienter med normale leververdier, tre med hepatolyse, to med cholestase og syv med blanding. Av disse var det to (40%) av de med normale leververdier som hadde >5x normalverdi for serum-ferritin, to (66,7%) med hepatolyse, to (100%) med cholestase og en (14,3%) med blanding.

### *Diskusjon*

Årsaken til den uttalte feilkodingen i sykehusets database er sannsynligvis at pasienter som i barneårene har fått diagnosen Stills sykdom, får bidiagnosen "Stills sykdom i voksen alder" under opphold ved annen avdeling enn revmatologisk. Dette fremkom også på de fleste pasientjournaler, der dette var oppført på diagnoseoversikten med penn sammen med ICD-10 koden for "Stills sykdom med debut i voksen alder". Man har med andre ord ikke tatt hensyn til debuttidspunktet.

Det norske materialet skiller seg ut ifra andre studier med den store kjønnsforskjellen, mens det nederlandske er normalfordelt med omtrent likt antall av hvert kjønn. I andre studier er det vist enten en kjønnsfordeling lik resten av populasjonen, eller en liten kvinnelig overvekt<sup>26-29</sup>. Det finnes ingen opplagt årsak til denne kjønnsforskjellen vi fant her, men da ingen variabler viste signifikant kjønnsforskjell påvirker det sannsynligvis ikke sluttresultatet. Med en minste insidens på 0,4/100.000 per år og en prevalens på 6,8/100.000 i Nord-Norge fant vi at AOSD er hyppigere forekommende her enn hva som er vist i andre studier ifra Japan og Europa, selv om det foreligger få slike studier av insidens og prevalens<sup>26-28</sup>.

Anamnestisk skilte ikke denne pasientpopulasjonen seg fra andre studier. Forekomsten av Yamaguchis kriterier og andre funn ved diagnosetidspunkt stemmer bra overens med verdenslitteraturen.

Labprøvene viste, som i andre studier, nøytrofil leukocytose og lavt antall lymfocytter, forhøyet SR og CRP og lett forhøyede leverprøver. Det forelå normocytær anemi og lav albumin som sammen med vekttap er forårsaket av den generelle inflammasjonstilstanden. Det forelå også forhøyet IgM med medianverdi på 1,01 (range: 0,71-3,30). Hypergammaglobulinemi ble også funnet hos ca 50% av pasientene i andre studier.

Forløpet viste i den norske populasjonen at ca halvparten gikk i remisjon etter første sykdomstilfelle, mens resten enten fikk gjentatte episoder (n=4) eller et kronisk forløp (n=3), noe som også stemmer overens med andre studier. Fire var ufør ved siste kontroll, men grunnet ulike sosiale systemer er det vanskelig å sammenligne denne variabelen med utenlandske studier.

Når det gjelder ferritinverdi og forløp, så er det nederlandske materialet benyttet i tillegg, for å få en større populasjon. Ferritinverdien ved diagnosetidspunkt for pasienter uten residiv eller kronisk forløp viste en medianverdi på 968, mens for kronisk eller stadig residiverende forløp fantes en medianverdi på 2285. Denne forskjellen er signifikant, men er vanskelig å bruke i diagnostisk sammenheng da man ikke får sensitivitet eller spesifisitet. Setter man grensen for ferritinverdi på 5x normalverdi, finner man en enda mer signifikant verdi ( $p=0,035$ ). Samtlige pasienter med over 5x normalverdi av ferritin (n=7) fikk et kronisk eller stadig residiverende forløp, noe som gir en sensitivitet på 100% og en spesifisitet på 60%. Hva som gir denne høye ferritinverdien er ukjent. Det fantes ikke noe mønster over leverprøvene som kunne forklare dette, og to pasienter med over 5x normalverdi for ferritin hadde normale leverprøver. Sammenlignet med kontrollgruppen var det signifikant ( $p<0,001$ ) forskjell i ferritin, med medianverdi 63 (range: 6-105) for RA og 1266 (range: 61-79.515) for AOSD.

Den signifikante forskjellen i Ferritin/CRP-ratio mellom AOSD og RA pasienter ( $p=0,018$ ) viser at det sannsynligvis er forskjellige cytokiner som er involvert i inflammasjonsprosessen i de to forskjellige sykdommene.

### *Konklusjon*

I denne studien er det vist at AOSD har en noe høyere innsidens i Nord-Norge, og at menn er mer utsatt, enn i andre publiserte studier. Man har i denne studien også funnet at serum-ferritinverdi på over 5 ganger normalverdien for kjønn og alder er en sterk prediktor for forløpet av sykdommen, med sensitivitet på 100% og spesifisitet på 60%. Ingen andre kjente variabler, som antall av Yamaguchis kriterier, SR eller CRP har denne predikative evnen. I diagnostisk sammenheng er høye ferritinverdier ved aktiv AOSD kjent, noe vi også fant i dette materialet ifra Nord-Norge. Det er imidlertid ikke beskrevet at det også har en prognostisk verdi, som, om det også vises i andre studier, må taes hensyn til når behandlingsstrategi velges.

## Referanser

1. Vinje O, Flato B, Forre O. [Classification of idiopathic juvenile arthritis]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2000; 120.(4.):459-65.
2. Still GF. On a form of chronic joint disease in children. 1896. *Clin Orthop* 1990; (259.):4-10.
3. [http: www.whonamedit.com/doctor.cfm/1671.html](http://www.whonamedit.com/doctor.cfm/1671.html).
4. Ansell BM, Bywaters EG. Prognosis in Still's disease. *Bull Rheum Dis* 1959; 9(189-92).
5. Cross JA BR. Juvenile rheumatoid arthritis. A study of forty six cases with a note on skeletal changes. *J Pediatr* 1946; 29:143-56.
6. Brewer EJ Jr, Bass J, Baum J *et al*. Current proposed revision of JRA Criteria. JRA Criteria Subcommittee of the Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Section of The Arthritis Foundation. *Arthritis Rheum* 1977; 20.(2 Suppl):195-9.
7. Wood PHN. Special meeting on: nomenclature and classification of arthritis in children. I: Munthe E, red. *The care of rheumatic children*. Basle: Eular Publisher. 1978; 47-50.
8. Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 1971; 30.(2.):121-33.
9. Cush JJ, Medsger TA Jr, Christy WC, Herbert DC, Cooperstein LA. Adult-onset Still's disease. Clinical course and outcome. *Arthritis Rheum* 1987; 30.(2.):186-94.
10. Calabro JJ, Londino AV Jr. Adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 1986; 13.(4.):827-8.
11. Reginato AJ, Schumacher HR Jr, Baker DG, O'Connor CR, Ferreiros J. Adult onset Still's disease: experience in 23 patients and literature review with emphasis on organ failure. *Semin Arthritis Rheum* 1987; 17.(1.):39-57.
12. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T *et al*. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992; 19.(3.):424-30.
13. Fautrel B, Zing E, Golmard JL *et al*. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease. *Medicine* 2002; 81.(3.):194-200.
14. Masson C, Le Loet X, Liote F *et al*. Comparative study of 6 types of criteria in adult Still's disease. *J Rheumatol* 1996; 23.(3.):495-7.
15. Van Reeth C, Le Moel G, Lasne Y *et al*. Serum ferritin and isoferritins are tools for diagnosis of active adult Still's disease. *J Rheumatol* 1994; 21.(5.):890-5.
16. Fautrel B, Le Moel G, Saint-Marcoux B *et al*. Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2001; 28.(2.):322-9.
17. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340.(6.):448-54.
18. Swaak AJ, Lienard D, Schraffordt Koops H, Lejeune FJ, Eggermont AM. Effects of recombinant tumour necrosis factor (rTNF-alpha) in cancer. Observations on the acute phase protein reaction and immunoglobulin synthesis after high dose recombinant TNF-alpha administration in isolated limb perfusions in cancer patients. *Eur J Clin Invest* 1993; 23.(12.):812-8.



19. Feelders RA, Vreugdenhil G, Eggermont AM, Kuiper-Kramer PA, van Eijk HG, Swaak AJ. Regulation of iron metabolism in the acute-phase response: interferon gamma and tumour necrosis factor alpha induce hypoferraemia, ferritin production and a decrease in circulating transferrin receptors in cancer patients. *Eur J Clin Invest* 1998; 28.(7.):520-7.
20. Banks RE, Forbes MA, Storr M *et al.* The acute phase protein response in patients receiving subcutaneous IL-6. *Clin Exp Immunol* 1995; 102.(1.):217-23.
21. Stam TC, Swaak AJ, Kruit WH, Eggermont AM. Regulation of ferritin: a specific role for interferon-alpha (IFN-alpha)? The acute phase response in patients treated with IFN-alpha-2b. *Eur J Clin Invest* 2002; 32 Suppl 1.:79-83.
22. Kawashima M, Yamamura M, Taniai M *et al.* Levels of interleukin-18 and its binding inhibitors in the blood circulation of patients with adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 2001; 44.(3.):550-60.
23. Hoshino T, Ohta A, Yang D *et al.* Elevated serum interleukin 6, interferon-gamma, and tumor necrosis factor-alpha levels in patients with adult Still's disease. *J Rheumatol* 1998; 25.(2.):396-8.
24. Van Reeth C, Le Moel G, Lasne Y *et al.* Serum ferritin and isoferritins are tools for diagnosis of active adult Still's disease. *J Rheumatol* 1994; 21. 21(5.):890-5.
25. Kraetsch HG, Rascu A, Kalden JR, Manger B. [Clinical course and prognostic parameters in adult-onset Still's syndrome. Own experience and review of the literature]. *Med Klin* 1997; 92.(12.):705-11.  
TRANSLIT/VERNAC TITLE: Verlauf und prognostische Parameter bei Still-Syndrom des Erwachsenen. Eigene Erfahrungen und Literaturubersicht.
26. Magadur-Joly G, Billaud E, Barrier JH *et al.* Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France. *Ann Rheum Dis* 1995; 54.(7.):587-90.
27. Mok CC, Lau CS, Wong RW. Clinical characteristics, treatment, and outcome of adult onset Still's disease in southern Chinese. *J Rheumatol* 1998; 25.(12.):2345-51.
28. Wakai K, Ohta A, Tamakoshi A *et al.* Estimated prevalence and incidence of adult Still's disease: findings by a nationwide epidemiological survey in Japan. *J Epidemiol* 1997; 7.(4.):221-5.
29. Nkoghe D, Demonty J, Leonard P, Nnegue S, Moutschen M, Kaye O. [Still's disease in the adult]. *Rev Med Liege* 2002; 57.(4.):213-9. TRANSLIT/VERNAC TITLE: La maladie de Still de l'adulte.

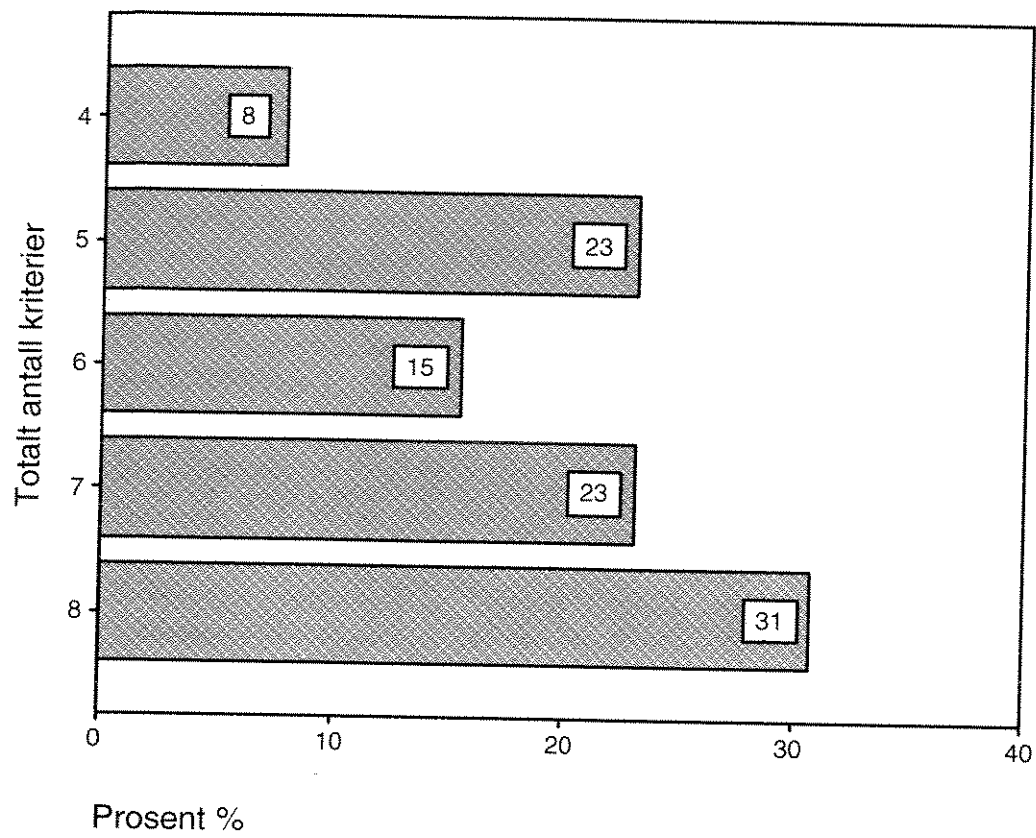
Tabell 1

Demografiske data

	Mean	Range
alder ved diagnose i år (n=13)	33,8	15-77
Vekt ved diagnose i kg (n=8)	65,1	50,8-75
høyde i cm (n=7)	172,1	166-180
BMI (n=7) No <20: 1	21,6	18,2-23,9
systolisk BT i mmHg (n=13) No > 150: 1	125,4	110-150
diastolisk BT i mmHg (n=13) No >90: 2	73,8	60-90
Antall kg vekttap (n=6)	5,67	0-14,0
høyeste temp. målt (n=13)	40,40	39,0-41,5
Antall ømme ledd (n=11)	5,18	0-12
Antall hovne ledd (n=11)	2,6	0-7

	Ja	%
nsaid ved diagosetidspunkt: (n=13)	6	46,2
antibiotika ved diagosetidspunkt: (n=13)	10	76,9
steroider ved diagosetidspunkt: (n=13)	6	46,2

Graf I Antall kriterier oppfylt ved diagnose tidspunkt



Labprøver ved diagnosetidspunkt

	n	Median	Range	Normalområde
Hb	13	11,6	9,1-14,5	♂: 11,5-16,0 ♀: 13,0-17,0 g/dl
Hematokrit	10	33,4	23,6-40,1	♂: 35-45 ♀: 38-48 g/dl
Haptoglobin	3	3,19	2,3-3,9	0,4-1,9 g/L
MCV	9	86,8	76,4-95,0	76-97
Leukocytter	13	14,8	4,0-32,1	4,0-11 10 <sup>9</sup> /mol
Trombocytter	13	357	222-621	150-450 10 <sup>9</sup> /L
Nøytrofile gran.	10	84,15	52,13-91,1	40-75%
Lymfocytter	9	9,8	5,04-37,74	20-45%
Monocytter	7	4,5	2,62-14,03	2-14%
Eosinofile gran.	6	1,55	0,11-5,6	1-6,5%
Basofile gran.	6	0,48	0,09-0,85	0-1%
SR	13	90	22-125	♂: <21 ♀: <13 med mm/h
CRP	11	154	74-289	<5 mg/L
Glucose	7	6,4	5,1-7,6	4,2-5,7 mmol/L
Natrium	13	136	132-147	136-148 mmol/L
Kalium	13	4,2	3,8-5,0	3,2-4,7 mmol/L
Calcium	10	2,215	1,94-2,47	2,2-2,6 mmol/L
Albumin	12	31,75	26-42,4	35-50 g/L
Kreatinin	13	81	61-160	♂: 55-100 ♀: 70-120 U/L
Bilirubin	9	9	3,0-13,0	3-25 µmol/L
ASAT	12	35	11-248	♂: 10-35 ♀: 10-50 U/L
ALAT	13	44	13-254	♂: 10-35 ♀: 10-50 U/L
LD	10	431	197-1368	150-450 U/L
CK	5	21	19-51	♂: 30-200 ♀: 40-250 U/L
ALP	12	287	126-1020	80-275 U/L
GT	11	95	18-380	♂: 5-50 ♀: 5-80U/L
Ferritin	8	825,5	61-2121	♂:(<45): 7-133, (>45):14-295 ♀: 14-400 µg/L
Vit. B-12	3	468	392-1035	150-580 pmol/L
Folinsyre	3	10	9,0-12	>4 nmol/L
Fritt T4	5	15	11,5-20,0	9-26 pmol/L
TSH	6	1,115	0,8-1,49	0,2-4,0 mIU/L
IgG	11	12,44	8,19-26,5	
IgA	11	2,91	0,9-5,0	
IgM	11	1,01	0,71-3,30	

Tabell II

Forløp og endepunkter:

	Ja	%
Forløp:		
Ingen residiv	6	46,2
Vedvarende eller stadig residiverende	7	53,8
Erosiv artritt	3	23%
Serositt	2	15,4%
Død	1	7,7
Ufør	4	33,3%
DMARD	3	23%
Antall: 0 (n=10), 1 (n=2), 2 (n=1) (n=13)		

	Daglig dose (median)	Range
Prednisolon	1,25	0-12,0

VEDLEGG:

**1) American College of Rheumatology  
1987 Criteria for the Classification of Acute Arthritis of Rheumatoid Arthritis**

**Criterion**

**Definition**

1. Morning stiffness	Morning stiffness in and around the joints, lasting at least 1 hour before maximal improvement
2. Arthritis of 3 or more joint areas	At least 3 joint areas simultaneously have had soft tissue swelling or fluid (not bony overgrowth alone) observed by a physician. The 14 possible areas are right or left PIP, MCP, wrist, elbow, knee, ankle, and MTP joints
3. Arthritis of hand joints	At least 1 area swollen (as defined above) in a wrist, MCP, or PIP joint
4. Symmetric arthritis	Simultaneous involvement of the same joint areas (as defined in 2) on both sides of the body (bilateral involvement of PIPs, MCPs, or MTPs is acceptable without absolute symmetry)
5. Rheumatoid nodules	Subcutaneous nodules, over bony prominences, or extensor surfaces, or in juxtaarticular regions, observed by a physician
6. Serum rheumatoid factor	Demonstration of abnormal amounts of serum rheumatoid factor by any method for which the result has been positive in <5% of normal control subjects
7. Radiographic changes	Radiographic changes typical of rheumatoid arthritis on posteroanterior hand and wrist radiographs, which must include erosions or unequivocal bony decalcification localized in or most marked adjacent to the involved joints (osteoarthritis changes alone do not qualify)

---

\* For classification purposes, a patient shall be said to have rheumatoid arthritis if he/she has satisfied at least 4 of these 7 criteria. Criteria 1 through 4 must have been present for at least 6 weeks. Patients with 2 clinical diagnoses are not excluded. Designation as classic, definite, or probable rheumatoid arthritis is *not* to be made.

Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315--24.

## II) Registreringsskjema

<b>aosdnr</b>	pasient nr.				
<b>initt</b>	pasients initialet				
<b>fdato</b>	fødselsdato				
<b>kjønn</b>	Kjønn				
<b>diagnose</b>	diagnosedato				
<b>symptomd</b>	dato symptom debut AOSD				
<b>tidldiag</b>	Tidligere diagnoser				
<b>nsaid</b>	nsaid ved diagnosetidspunkt				
<b>antibiot</b>	antibiotika ved diagnosetidspunkt				
<b>steroide</b>	steroider ved diagnosetidspunkt				
<b>famhisto</b>	Verifisert reumatol sykdom i familien				
<b>magesme</b>	magesmerter				
<b>vekttap</b>	Antall kg vekttap				
<b>maxfeber</b>	høyeste temp. målt				
<b>fu</b>	FOU?				
<b>quotfebe</b>	quotidian feber				
<b>anamøvr</b>	anamnese øvr				
<b>febouke</b>	>39 grader i 1 uke				
<b>vekt</b>	Vekt ved diagn				
<b>høyde</b>	høyde i cm				
<b>systbt</b>	systolisk BT				
<b>diastbt</b>	diastolisk BT				
<b>artro2u</b>	artralgi over to uker				
<b>eksantem</b>	typisk eksantem				
<b>leukoey</b>	leukocytose >10, granul >80%				
<b>halsondt</b>	halsondt				
<b>lymfspile</b>	lymfadenopati/splenomegali				
<b>leverpåv</b>	leverpåvirkning				
<b>negrfana</b>	negativ RF og ANA				
<b>utslett</b>	utslett				
<b>lokutsl</b>	utsletts lokalisasjon				

<b>ømmeledd</b>	Antall ømme ledd				
<b>hovneled</b>	Antall hovne ledd				
<b>myalgi</b>	myalgi				
<b>lyfeaden</b>	lymfeadenopati				
<b>splenom</b>	splenomegali				
<b>hepatome</b>	hepatomegali				
<b>pleuritt</b>	pleuritt				
<b>pericard</b>	pericarditt				
<b>pneumoni</b>	pneumonitt				
<b>statusøv</b>	status øvrig				
<b>rtgthorx</b>	røntgen thorax				
<b>hb</b>	hb				
<b>hct</b>	hematocrit				
<b>reticulo</b>	retikulocytt %				
<b>haptoglo</b>	haptoglobin				
<b>mcv</b>	mcv				
<b>wbc</b>	leukocytt				
<b>trombocy</b>	trombocytter				
<b>nøytrofi</b>	nøytrofile granulocytt %				
<b>lymfocyt</b>	lymfocytter %				
<b>monocyt</b>	monocytter %				
<b>eosinofi</b>	eosinofile granulocytt %				
<b>basofile</b>	basofile granulocytt %				
<b>sr</b>	senkning				
<b>crp</b>	crp				
<b>glucose</b>	glucose				
<b>na</b>	natrium				
<b>k</b>	kalium				
<b>catotal</b>	total ca				
<b>caione</b>	ionisert ca				
<b>albumin</b>	albumin				
<b>kreatini</b>	Kreatinin				
<b>bilirto</b>	total bilirubin				
<b>asat</b>	ASAT				
<b>alat</b>	ALAT				
<b>ld</b>	LD				



<b>ck</b>	CK				
<b>alp</b>	ALP				
<b>gammagt</b>	GT				
<b>ferritin</b>	ferritin				
<b>vitbtolv</b>	vit B-12				
<b>folinsyr</b>	folinsyre				
<b>ft4</b>	Fritt T4				
<b>tsh</b>	TSH				
<b>proturi</b>	proteinuri kvant. i gram				
<b>poscoomb</b>	positiv coombs test				
<b>alfo</b>	alf-føto protein				
<b>igg</b>	IgG				
<b>iga</b>	IgA				
<b>igm</b>	IgM				
<b>protelek</b>	proteinelektroforese				
<b>waalerrf</b>	titer RF-Waaler, 0=neg				
<b>latexrf</b>	titer RF-Latex, 0=neg				
<b>clift</b>	titer anti-DNA (CLIFT), 0 =neg				
<b>ana</b>	ANA				
<b>dsdna</b>	anti-dsDNA				
<b>sm</b>	anti-Sm				
<b>ssa</b>	anti-SSA				
<b>ssb</b>	anti-SSB				
<b>rnp</b>	anti-RNP				
<b>jo1</b>	anti-Jo-1				
<b>dnaelisa</b>	titer anti-DNA (ELISA, 0=neg				
<b>canca</b>	c-ANCA titer				
<b>panca</b>	p-ANCA titer				
<b>forløp</b>	forløp				
<b>dato1res</b>	dato for første residiv				
<b>innlegge</b>	antall innleggelser pga diagnosen				
<b>øvrforlø</b>	forløp for øvrig				
<b>antallår</b>	antall år pasienten er fulgt				
<b>sistektr</b>	siste kontroll				
<b>erosivar</b>	erosiv artritt				
<b>datoerop</b>	dato for påviste erisiv artritt				

<b>serositt</b>	serositt				
<b>datosero</b>	dato for påvist serositt				
<b>død</b>	død				
<b>datodød</b>	dato for dødsfall				
<b>ufør</b>	ufør				
<b>datoufør</b>	dato for uførhet				
<b>dmard</b>	DMARD				
<b>predniso</b>	predsinon daglig dose				
<b>utfallø1</b>	utfall øvr 1				
<b>utfallø2</b>	utfall øvr 2				