


| | | |
|--|--|---|
| e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i> | Medical Sciences Official website: www.medicosciences.com |  |
|--|--|---|

Adult-onset Still's disease: pathogenesis, symptoms, diagnostics and treatment

Dominyka Kaušaitė¹

¹*Faculty of Medicine, Vilnius university*

Abstract

Adult-onset Still's disease (AoSD) is a rare but clinically well-known, polygenic, systemic autoinflammatory disease. Typically this disease occurs by four main symptoms: spiking fever ≥ 39 °C, arthralgia or arthritis, skin rash, and leukocytosis ($\geq 10 \times 10^9/L$). It is one of the most common causes of hospital admissions for fever of unknown origin. Hyperferritinemia sometimes is referred a pathognomonic sign of AoSD, but it is also characteristic of other auto-inflammatory diseases. Pathognomonic diagnostic tests and reliable biomarkers remain undiscovered. AoSD diagnosis is usually difficult and delayed, with physicians having to rule out several other conditions, including cancer or infectious diseases. Recent decades showed progress in understanding the pathogenesis of the disease. Cytokine-specific biologic therapies have been instrumental in providing more effective treatment for disease refractory to conventional treatment. Evidence indicates that cytokine inhibitors targeting IL-1, IL-6, TNF, and potentially IL-18 could interfere with the inflammatory response in AoSD. This article reviews the clinical signs, pathogenesis, diagnosis, and the newest possible treatment of Adult-onset Still's disease.

Keywords: Adult-onset Still's disease, Still's disease, autoinflammatory, biologics.

Suaugusiųjų Stilio liga: patogenezė, klinika, diagnostika ir gydymas

Dominyka Kaušaitė¹

¹Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas

Santrumpa

Suaugusiųjų Stilio liga yra reta, tačiau kliniškai gerai žinoma poligeninė autouždegiminė liga. Tipiškai liga pasireiškia 4 pagrindiniais simptomais: karščiavimu daugiau nei 39 °C, artralgija ar artritu, odos bėrimu ir leukocitoze ($\geq 10 \times 10^9/L$). Stilio liga yra viena iš dažniausių neaiškios kilmės karščiavimo priežasčių. Hiperferitinemija kartais yra vadinama patognominiu ligos bruožu, tačiau ji yra būdinga ir kitoms autouždegiminėms ligoms. Kiti diagnostiniai testai bei biomarkeriai, būdingi šiai ligai, išlieka nespecifiniai. Dėl to ligos diagnozė dažnai yra sudėtinga ir pavėluota, nes gydytojams pirmiausiai tenka atmesti kitas rimtas būkles, įskaitant vėžį, infekcines ir autoimunines ligas. Pastaraisiais dešimtmečiais buvo padaryta pažanga ligos patogenezės supratime. Citokinams specifiška biologinė terapija tapo svarbiu gydymo metodu tiems pacientams, kuriems Stilio liga yra atspari įprastam gydymui. Yra įrodymų, kad citokinų IL-1, IL-6, TNF ir, tikėtina, IL-18 inhibitoriai gali veikti į specifines patogenezės grandis ir slopinti uždegimo išsivystymą. Šis straipsnis apžvelgia suaugusiųjų Stilio ligos klinikinius simptomus, patogenezę, diagnostiką bei naujausias gydymo galimybes.

Raktažodžiai: Suaugusiųjų Stilio liga, Stilio liga, autouždegimas, biologinė terapija.

1. Įvadas

Pirmą kartą liga buvo aprašyta 1970 m. kaip uždegiminė būklė, kuri pasireiškia jauniems suaugusiems. Dar anksčiau ją aprašė anglų pediatras Seras Džordžas Frederikas Stilis (angl. Sir. George Frederick Still) kaip vaikų Stilio ligą, kuri šiuo metu vadinama sisteminiu jaunatviniu idiopatinu artritu.(2) Dažniausiai Stilio liga pasireiškia intermituojančiu karščiavimu daugiau nei 39 °C vieną ar du kartus per dieną, lašišiniu bėrimu – lašišos spalvos makulopapuliniu ar urtikariniu bėrimu, išryškėjančiu karščiavimo metu, poliartralgija, gerklės skausmu, leukocitoze ir hiperferitinemija (3). Stilio ligą diagnozuoti yra sunku, gydytojas pirmiausia turi atmesti infekcines, autoimunines ligas ar vėžines būkles. (4). Stilio liga be NVNU (nesteroidinių vaistų nuo uždegimo), gliukokortikoidų bei LMV (ligą modifikuojančių vaistų) gydoma ir biologine terapija. Tačiau nepaisant agresyvaus gydymo išlieka gyvybei pavojingos komplikacijos: uždegiminė hemofagocitinė limfocitocitozė, diseminuota intravaskulinė koagulopatija, „žaibinis“ hepatitas. (5) Todėl svarbu šią ligą mokėti atpažinti bei diagnozuoti.

2. Epidemiologija

1995 m. Prancūzijoje atliktas retrospektyvinis 9 metų tyrimas siekė išsiaiškinti suaugusiųjų Stilio ligos paplitimą. Nustatyta, jog liga pasireiškia maždaug 0-16 žmonių iš 100 tūkstančių per penkerius metus. Paplitimas tarp vyrų ir moterų yra panašus, o susirgimo amžius pasireiškia dviem pikais jaunystėje 15 – 25 - ais ir 36 – 45 - ais gyvenimo metais. (1) Tačiau

1997 m. atliktoje Japonijos mokslininkų apklausoje, nustatyta, jog 67% atvejų pasireiškė vyresniems nei 35 m. asmenims, o iš jų dauguma apie 60 - 70% buvo moterys.(2) Vėliau tokio plataus masto epidemiologinių tyrimų nebuvo daryta, todėl dauguma autorių savo straipsniuose mini 1995 m. tyrimo duomenimis pagrįstą Stilio ligos paplitimą. Tikėtina, kad vis gerėjant diagnostikai, šios ligos nustatymo mastas augs.

3. Patogenezė

Stilio liga laikoma autouždegimine liga, o ne autoimunine, nes nėra autoantikūnų ar autoantigenų prieš T ar B limfocitus. Autouždegiminei ligai yra būdinga: uždegimas su periodiniu karščiavimu bei audinių uždegimu, neutrofilinė leukocitozė, padidėjęs eritrocitų nusėdimo greitis (ENG) ir C reaktyvusis baltymas (CRB). Taip pat inflamomosos (citozolyje esančio daugiabaltyminio komplekso, kuris reguliuoja interleukino-1 beta (IL-1β) gamybą) dalyvavimas patogenezėje bei terapinis atsakas į IL-1 blokadą.(3) Patogenezės centre yra intensyvus įgimtų imuninių ląstelių aktyvavimas ir uždegiminių citokinų, tokių kaip IL-1, IL-6 ir IL-18, hiperprodukcija. Citokinų hiperprodukcija užveda taip vadinamąją uždegiminę kaskadą.(4) Autouždegimui prasidėti įtakos turi genetiniai veiksniai (HLA antigenas, citokinų polimorfizmas) bei aplinkos veiksniai, tokie kaip bakterijos ar virusai.(5) Bakterijos išskiriami PAMPs (angl. pathogen-associated molecular patterns) ir DAMPs (angl. damage-associated molecular patterns)

stimuliuoja makrofagus bei NLRP3 (angl. nucleotide oligomerisation domain – like receptors protein) inflamomas. NLRP3 skatina IL-1 β ir IL-18 sintezę. O šie interleukinai aktyvina kitus: IL-6, IL-8, IL-17 bei TNF- α . Visi šie citokinai suaktyvina įvairius iki galo dar neišnagrinėtus kelius ir gali sukelti „citokinų audrą“ (kai imuninės sistemos ląstelės be saiko aktyvina viena kitą ir kursto uždegimą). (6) Be išvardintų mechanizmų, uždegimo atsake taip pat dalyvauja NK ląstelės ir T limfocitai. Th1 ir Th17 aktyvuoja makrofagus ir neutrofilus, kurie pradeda gaminti IFN- γ ir IL-17. (3) Makrofagų aktyvacija skatina feritino išskyrimą, dėl to pasireiškia suaugusiųjų Stilio ligai būdinga hiperferitinemija. Uždegimo metu taip pat aktyvuojami neutrofilai. Aktyvuoti neutrofilai generuoja baltymus, kurie sustiprina uždegiminį atsaką. (4)

4. Klinika

Yra išskiriami 4 pagrindiniai Stilio ligos simptomai – tai febrilus karščiavimas, lašišinis bėrimas, artralgija ar artritas bei neutrofilinė leukocitozė ($\geq 10 \times 10^9/L$, neutrofilų $>80\%$). (7) Intermituojantis karščiavimas daugiau nei 39 °C vieną ar du kartus per dieną gali trukti savaitę ir

ilgiau. Dažnai kartu būna šaltkrėtis, pacientai jaučia nuovargį, svorio kritimą. Karščiavimas gali būti ir vienintelė Stilio ligos išraiška, šiuo atveju tai viena iš galimo neaiškaus karščiavimo sindromo priežasčių. (3) Lašišinis bėrimas tai lašišos spalvos makulopapulinis ar urtikarinis bėrimas išryškėjantis karščiavimo metu. Būdingiausia bėrimo lokalizacija yra proksimalinės galūnės bei juosmuo. (8) Artralgijos ar artritas pasireiškia 2/3 ligonių ir dažniausiai manifestuoja karščiavimo metu. Gali būti paveikti įvairūs sąnariai. Sinovijiniame skystyje galima aptikti daug uždegiminių ląstelių, kurios indikuoja uždegimą. (9) Kiti klinikiniai požymiai, kurie gali pasireikšti Stilio ligos metu yra burnos ar gerklės skausmas (gali būti ir pirmas ligos pasireiškimo požymis), mialgija, miozitas, limfadenopatija, splenomegalija, serozitai – miokarditas, perikarditas, pleuritas, hepatitas. (10) Gyvybei pavojingos komplikacijos galinčios pasireikšti sergant Stilio liga yra plautinė hipertenzija, makrofagų aktyvacijos sindromas (MAS), diseminuota intravaskulinė koaguliacija (DIK), uždegiminė hemofagocitinė limfohistiocitozė ir „žaibinis hepatitas“. (3,9,11)



Paveikslas nr.1 Laišos spalvos makulopapulinis bėrimas (12)

5. Komplikacijos

Dėl sudėtingos suaugusiųjų Stilio ligos diagnostikos komplikacijos gali pasireikšti dar nežinant diagnozės. Gyvybei pavojingos komplikacijos gali pasireikšti kaip dominuojantis vieno organo nepakankamumas ar sisteminės komplikacijos su daugybiniu organu nepakankamumu. (13) Išskiriamos trys grėsmingiausios ir dažniausiai pasitaikančios komplikacijos:

- Reaktyvi hemofagocitinė limfohistiocitozė (RHL), kuri pasireiškia aukštu nuolatiniu karščiavimu ($> 38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$), limfadenopatija, hepatosplenomegalija, polimorfiniu odos bėrimu (edema, petechijos, purpura), plaučių, virškinamojo trakto pažeidimais,

neurologine simptomatika, kraujavimais. Laboratoriniuose tyrimuose stebima pancitopenija, sumažėjęs ENG, padidėję kepenų fermentai (AST, ALT), hipertrigliceridemija, hiperferitinemija, kaulų čiulpuose stebima hemofagocitozė. (14)

- Diseminuota intravaskulinė koaguliacija (DIK) - tai krešėjimo sistemos sutrikimas, kuriam būdingas nekontroliuojamas krešėjimo faktorių ir fibrinolizinių medžiagų aktyvavimas smulkiosiose kraujagyslėse. DIK priklausomai nuo stadijos gali pasireikšti tiek trombozėmis, tiek hematomomis ar aktyviu kraujavimu bei pažeisti įvairius organus. (15) Laboratoriniuose tyrimuose stebimi

krešumo sistemos sutrikimai: trombocitopenija, prailgėjęs protrombino laikas, sumažėjęs fibrinogenas, anemija.(16)

- „Žaibinis“ hepatitas – tai sunkus ūminis hepatitas, kuris pasireiškia encefalopatija, apetito stoka, silpnumu, nuovargiu, gelta, hepatomegalija, skausmu dešinėje pašonėje. Tyrimuose stebimas ryškus kepenų fermentų padidėjimas (AST, ALT, LDH). Kepenų biopsijoje matomi nespecifiniai uždegiminių ląstelių infiltratai ar masyvi kepenų nekrozė. (17)

Visos šios būklės reikalauja skubaus gydymo bei priežiūros reanimacijos ir intensyvios terapijos skyriuje.(17)

6. Diagnostika

Šiai ligai nėra specifinių diagnostinių testų. Vienu iš ligos specifinių požymių seniau buvo laikomas ženklus feritino padidėjimas. Tačiau šio rodiklio reikšmė dabar yra diskutuotina, kadangi feritinas yra uždegimo baltymas, kurio padidėjimas būdingas ir kitoms ligoms. Yra išskiriamas hiperferitinemijos sindromas, kuris būdingas suaugusiųjų Stilio ligai, makrofagų aktyvacijos sindromui, septiniam šokui bei katastrofiškam antifosfolipidiniame sindromui.(18) Jeigu Stilio ligos metu serumo feritinas yra labai aukštas, tai gali koreliuoti su blogesne ligos prognoze. (19)

Kiti laboratoriniai rodikliai būdingi Stilio ligai yra nespecifiniai – tai padidėję eritrocitų nusėdimo greitis (ENG) ir C reaktyvusis

baltymas (CRP). Bendrajame kraujo tyrime ryški leukocitozė su neutrofilija, trombocitozė, galima anemija. Išsivysčius makrofagų aktyvacijos sindromui (MAS) būdinga padidėję kepenų fermentai (AST, ALT), hipofibrinogenemija, trigliciridemija.(20)

Stilio ligai diagnozuoti galima pasitelkti diagnostinius kriterijus. Šiuo metu pasaulyje plačiausiai naudojami 1992 m. sukurti *Yamaguchi* kriterijai, tačiau šie kriterijai įtraukia atmetimo kriterijus, tokius kaip infekcijos, onkologinės ligos, kitos reumatinės ligos.(21) Todėl naudojant šiuos diagnostinius kriterijus diagnozės nustatymas užtrunka, nes atmesti visas šias patologijas reikia labai daug tyrimų ir laiko. Kita, mažiau naudojama klasifikacija – *Fautrel* kriterijai, turi pranašumą, jog į juos įeina serumo feritinas ir glikuotas feritinas kaip laboratoriniai kriterijai ir nėra atmetimo kriterijų, o tai sutrumpina Stilio ligos diagnozavimo laiką (3,21)

| Kriterijai | Yamaguchi | Fautrel |
|--------------------------------|--|---|
| Didieji kriterijai | <ol style="list-style-type: none"> 1. Karščiavimas ≥ 39 °C trunkantis savaitę ir ilgiau 2. Artralgija trunkanti 2 savaites ar ilgiau 3. Tipinis odos bėrimas: makulopapulinis, urtikarinis lašišinis bėrimas. 4. Neutrofilinė leukocitozė ($\geq 10 \times 10^9/L$, neutrofilų $>80\%$) | <ol style="list-style-type: none"> 1. Karščiavimas ≥ 39 °C 2. Artralgija 3. Praeinanti eritema 4. Faringitas 5. Neutrofiliniai polimorfonuklearai $> 80\%$ 6. Glikozilintas feritinas (GF) $\leq 20\%$ |
| Mažieji kriterijai | <ol style="list-style-type: none"> 1. Faringitas ar gerklės skausmas 2. Limfadenopatija ir/ar splenomegalija 3. Padidėję kepenų fermentai (transferazės) 4. Neigiamas RF (reumatoidinis faktorius) ar ANA (antinukleariniai antikūnai) | <ol style="list-style-type: none"> 1. Tipinis bėrimas 2. Leukocitozė $\geq 10 \times 10^9/L$ |
| Atmetimo kriterijai | <ol style="list-style-type: none"> 1. Nėra infekcijos, ypač sepsio ar EBV (Ebšteino Baro viruso) 2. Nėra piktybinių ligų, ypač limfomų 3. Nėra uždegiminių ligų, ypač polinodalinio artrito | Nėra |
| Reikalingas kriterijų skaičius | Turi būti mažiausiai 5 kriterijai, įskaitant 2 didžiuosius ir nėra atmetimo kriterijų. | 4 didieji kriterijai arba 3 didieji ir 2 mažieji |

Lentelė nr. 1 Suaugusiųjų Stilio ligos diagnostiniai kriterijai (3,21)

Diferencinė diagnostika

Suaugusiųjų Stilio liga dažnai nustatoma kaip atmetimo diagnozė, dėl specifiškumo trūkumo tiek klinikinė, tiek biologine prasme. Dauguma kitų diagnozių pirmiau yra apsvarstomos ir atmetamos dar prieš pagalvojant apie Stilio ligą.(17)

Įtariant Stilio ligą pirmiausia reiktų atmesti bakterines ir virusines infekcijas, vėžinius susirgimus bei sisteminės autoimunines ligas. (13) Žemiau lentelėje pateikiamos ligos, kurias reiktų atmesti diagnozuojant suaugusiųjų Stilio ligą.

| | Liga | Reikalingi tyrimai |
|---------------------|------------------------------------|---|
| Bakterinė infekcija | Bakterinė septicemija | Kraujo pasėlis, PGR |
| | Infekcinis endokarditas | Echokardiograma |
| | Tuberkuliozė | Skreplių pasėlis, gama interferono testas |
| | Šlapimo takų bakterinės infekcijos | Šlapimo pasėlis |
| | Briuceliozė, jersiniozė | Biopsija, serologija, PGR |
| Virusinė infekcija | ŽIV, virusinis hepatitas | Serologija, PGR |
| | Parvovirusas B19 | |
| | Herpes šeimos virusai | |
| | Tymai, raudonukė | |
| Hematologinės ligos | Hodžkino ir Ne Hodžkino limfoma | Limfmazgio biopsija |
| | Angioimunoblastinė limfadenopatija | Kaulų čiulpų biopsija |
| | Kastelmano liga | Kompiuterinė tomografija |
| | Mieloproliferacinės ligos | Kaulų čiulpų aspiracija/biopsija/trepanobiopsija, Pozitronų emisijos tomografija(PET)/ Kompiuterinė tomografija |
| Solidiniai navikai | Inkstų, žarnyno, plaučių | Kompiuterinė tomografija/ Pozitronų emisijos tomografija(PET) |
| | Paraneoplastiniai sindromai | |
| Autoimuninės ligos | Sisteminė Raudonoji Vilkligė | ANA (antinukleariniai antikūnai) |
| | Polimiozitas, Dermatomiozitas | Kreatinfosfokinazė, specifiniai autoantikūnai, raumens biopsija |
| | Reumatoidinis artritas | RF (reumatoidinis faktorius), anti-CCP(antikūnai prieš ciklinį |

| | | |
|------------------------|---|--|
| | | citrulininį peptidą), sąnarių echoskopija |
| | Mazginis poliarteritas ir kiti vaskulitai | ANCA (antineutrofiliniai citoplazminiai antikūnai), arteriografija |
| Autouždegiminės ligos | Šeiminė Viduržemio jūros karštinė | MEFV geno pokyčiai |
| | Mevolinato kinazės trūkumas | MVK geno pokyčiai, mevoloninė rūgštis šlapime |
| | Neutrofilinė dermatozė (Sweet sindromas) | Odos biopsija |
| Kitos sisteminės ligos | Poststreptokokinis artritas | Anti streptolizino O antikūnai |
| | Reaktyvusis artritas | Nėra karščiavimo, būdinga mazginė eritema |
| | Sarkoidozė | Darinio biopsijoje granuliomatozė |

Lentelė nr. 2 Suaugusiųjų Stilio ligos diferencinė diagnostika (13)

7. Gydymas

6.1 Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU)

Nėra gairių apie Stilio ligos valdymą, todėl gydymas išlieka daugiausiai empirinis ir keliantis daug iššūkių. (22) Dažniausiai liga pradedama gydyti simptomiškai nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU). Iš visų NVNU indometacinas 150-250 mg/d. parodė geriausią efektą. (23) Gydomo metu reikia monitoruoti kepenų funkciją, nes sunkus hepatitas yra siejamas su ilgalaikiu NVNU vartojimu. (11) Karščiavimui slopinti gali būti vartojamas acetominofenas (13)

7.2 Gliukokortikoidai

Gliukokortikoidai efektyviai sumažina ligos simptomus ir yra skiriami vos tik pasireiškus ligai. Prednizolonas skiriamas 0.5–1 mg/kg/d.

Jeigu yra ryškus vidaus organų pažeidimas galima skirti metilprednizolono pulsterapiją (13) Dėl pašalinio gliukokortikoidų poveikio dauguma autorių rekomenduoja po 6 savaičių gydymo prednizolonu dozę sumažinti iki 0,1 mg/kg/d ir tęsti 3 mėnesius.(3)

6.3 Metotreksatas (MTX)

Metotreksatas (MTX) – ligą modifikuojantis vaistas, kuris plačiai naudojamas reumatinėms ligoms gydyti yra efektyvus kontroliuojant Stilio ligos aktyvumą. (17) Jį vartojant galima sumažinti gliukokortikoidų dozes.(24) Vartojant metotreksatą taip pat reiktų monitoruoti kepenų fermentus bei greta skirti folio rūgštį.

6.4 Biologinė terapija

Šiuo metu plačiausiai tyrinėjama biologinės terapijos nauda. Atsižvelgiant į Stilio ligos patogenezę IL-1 inhibitoriai yra efektyvi ligos gydymo priemonė. (22) Vienas iš jų tai Anakinra - rekombinantinis IL-1 receptorių antagonistas, kurio efektyvumas aprašytas eilėje atvejų aprašymų, nacionalinių apklausų bei bandymų, tačiau dar nėra patvirtintas kontroliniais tyrimais. (25) Daugiausia Anakinra veiksmingumas pasireiškia gydant sisteminius simptomus bei artritą. Skirtingai nuo monogeninių autouždegiminių ligų suaugusiųjų Stilio ligos remisija gali tęstis net nutraukus gydymą. Tačiau gana dažnai (40% atvejų) vaistas nutraukiamas dėl atsako praradimo laikui bėgant bei dėl komplikacijų vaisto injekcijos vietoje. (13)

Kitas patvirtintas biologinis vaistas yra kanakinumabas (angl. Canakinumab) – tai žmogaus antikūnas prieš IL-1 β . Šis vaistas yra patvirtintas ir gydant kitas autouždegimines ligas. Nors kanakinumabo vartojimas Stilio ligos gydyme vis dar ribotas, tačiau atsakas į sisteminius bei artrito požymius vartojant šį vaistą buvo greitas ir tęsėsi mėnesius ar net metus. Geras atsakas buvo ir tų ligonių, kuriems gydymas NVNU, gliukokortikoidas ar IL-1 inhibitoriumi buvo neefektyvus. (26)

Taip pat yra galimybė pacientus gydyti IL-6 inhibitoriumi tocilizumabu, kuris tiesiogiai blokuoja IL-6 bei jo receptorių. 2018 m. atlikta metaanalizė parodė, jog tocilizumabo vartojimas gali drastiškai sumažinti gliukokortikoidų poreikį. Tocilizumabas daugelio pacientų buvo gerai toleruojamas. (27)

TNF α inhibitoriai, kurie yra labai efektyvūs gydant reumatoidinį artritą, šiuo atveju teigiamą efektą davė tik keliems pacientams, sergantiems lėtiniu artritu. Todėl TNF α inhibitoriais gydymas gali būti pasirenkamas nebent kaip paskutinė priemonė, negavus efekto anksčiau gydytais vaistais. (28)

Išvados

Nors suaugusiųjų Stilio liga išlieka vienu iš diagnostikos iššūkių gydytojo praktikoje, per paskutinius 15 m. šios ligos žinomumas, galimos klinikinės ir laboratorinės išraiškos literatūroje yra vis plačiau nagrinėjamos. Tikslus patogenezės supratimas atveria naujas gydymo galimybes. Pritaikius biologinę terapiją sergantiesiems Stilio liga galima ženkliai pagerinti šios ligos išėtis bei padėti išvengti gyvybei pavojingų komplikacijų.

Literatūros šaltiniai

1. Magadur-Joly G, Billaud E, Barrier JH, Pennec YL, Masson C, Renou P, et al. Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France. *Ann Rheum Dis.* 1995 Jul;54(7):587–90.
2. Wakai K, Ohta A, Tamakoshi A, Ohno Y, Kawamura T, Aoki R, et al. Estimated prevalence and incidence of adult Still's disease: findings by a nationwide epidemiological survey in Japan. *J Epidemiol.* 1997 Dec;7(4):221–5.
3. Feist E, Mitrovic S, Fautrel B. Mechanisms, biomarkers and targets for

- adult-onset Still's disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(10):603–18.
4. Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Martinon F, Belot A, Henry T, Sève P. Pathogenesis of adult-onset Still's disease: new insights from the juvenile counterpart. *Immunol Res*. 2015 Feb 1;61(1):53–62.
 5. Mellins ED, Macaubas C, Grom AA. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Jun 7;7(7):416–26.
 6. Mitrovic S, Fautrel B. New Markers for Adult-Onset Still's Disease. *Joint Bone Spine*. 2018 May;85(3):285–93.
 7. Efthimiou P, Yadlapati S. Adult-Onset Still's Disease. *Auto-Inflamm Syndr*. 2018 Jul 14;261–76.
 8. Siddiqui M, Putman MS, Dua AB. Adult-onset Still's disease: current challenges and future prospects. *Open Access Rheumatol Res Rev*. 2016 Mar 15;8:17–22.
 9. Hassan SA, Choudhry AS, Jamal S, Sheikh FN, Farooque U. Adult Onset Still's Disease: A Retrospective, Single-Center Study. *Cureus* [Internet]. [cited 2021 Jan 16];12(8). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7515547/>
 10. Wang M-Y, Jia J-C, Yang C-D, Hu Q-Y. Pathogenesis, disease course, and prognosis of adult-onset Still's disease: an update and review. *Chin Med J (Engl)*. 2019 Dec 5;132(23):2856–64.
 11. Reginato AJ, Schumacher HR, 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 Aug;17(1):39–57.
 12. Photos of Still's Rashes & Joint Inflammation – Still's Disease Information Center [Internet]. [cited 2021 Jan 17]. Available from: <http://www.stillsdisease.org/index.php/37-2/>
 13. Mitrovic S, Feist E, Fautrel B. Adult-Onset Still's Disease. Period Non-Period Fevers. 2019 Oct 30;93–132.
 14. Lambotte O, Cacoub P, Costedoat N, Le Moel G, Amoura Z, Piette J-C. High ferritin and low glycosylated ferritin may also be a marker of excessive macrophage activation. *J Rheumatol*. 2003 May;30(5):1027–8.
 15. Papageorgiou C, Jourdi G, Adjambri E, Walborn A, Patel P, Fareed J, et al. Disseminated Intravascular Coagulation: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Strategies. *Clin Appl Thromb*. 2018 Dec;24(9 Suppl):8S-28S.
 16. Gerfaud-Valentin M, Maucort-Boulch D, Hot A, Iwaz J, Ninet J, Durieu I, et al. Adult-onset still disease: manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Mar;93(2):91–9.

17. Fautrel B. Adult-onset Still disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008 Oct 1;22(5):773–92.
18. 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.
19. Gopalarathinam R, Orłowski E, Kesavalu R, Yelaminchili S. Adult Onset Still’s Disease: A Review on Diagnostic Workup and Treatment Options. *Case Rep Rheumatol*. 2016;2016:1–6.
20. Eloiseily EM, Cron RQ. Macrophage Activation Syndrome. *Microbiome Rheum Dis Infect*. 2018 Mar 13;151–82.
21. Ruscitti P, Cipriani P, Masedu F, Iacono D, Ciccio F, Liakouli V, et al. Adult-onset Still’s disease: evaluation of prognostic tools and validation of the systemic score by analysis of 100 cases from three centers. *BMC Med [Internet]*. 2016 Dec 1 [cited 2021 Jan 17];14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5131497/>
22. Colafrancesco S, Manara M, Bortoluzzi A, Serban T, Bianchi G, Cantarini L, et al. Management of adult-onset Still’s disease with interleukin-1 inhibitors: evidence- and consensus-based statements by a panel of Italian experts. *Arthritis Res Ther [Internet]*. 2019 [cited 2021 Jan 17];21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6907145/>
23. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, Carette S, Décary F, Salusinsky-Sternbach M, et al. Adult Still’s disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1991 Mar;70(2):118–36.
24. Fautrel B, Borget C, Rozenberg S, Meyer O, Le Loët X, Masson C, et al. Corticosteroid sparing effect of low dose methotrexate treatment in adult Still’s disease. *J Rheumatol*. 1999 Feb;26(2):373–8.
25. Kötter I, Wacker A, Koch S, Henes J, Richter C, Engel A, et al. Anakinra in Patients with Treatment-Resistant Adult-Onset Still’s Disease: Four Case Reports with Serial Cytokine Measurements and a Review of the Literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2007 Dec 1;37(3):189–97.
26. Kontzias A, Efthimiou P. The Use of Canakinumab, a Novel IL-1 β Long-Acting Inhibitor, in Refractory Adult-Onset Still’s Disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2012 Oct 1;42(2):201–5.
27. Efficacy and safety of tocilizumab with inhibition of interleukin-6 in adult-onset Still’s disease: A meta-analysis: *Modern Rheumatology: Vol 28, No 5 [Internet]*. [cited 2021 Jan 16]. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14397595.2017.1416924?journalCode=imor20>

28. Husni ME, Maier AL, Mease PJ, Overman SS, Fraser P, Gravalles EM, et al. Etanercept in the treatment of adult patients with Still's disease. *Arthritis Rheum.* 2002;46(5):1171-6.