

Choroba Stilla o początku w wieku dorosłym – patogeneza, diagnostyka i leczenie

Adult-onset Still's disease – pathogenesis, diagnosis and treatment

Paweł W. Królik¹, Ewa Rudnicka-Drożak²

¹ Oddział Geriatryczny Szpitala Specjalistycznego w Jaśle

² Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej

Streszczenie

Wstęp. Choroba Stilla o początku w wieku dorosłym (AOSD) jest rzadką, układową chorobą autozapalną o nieznanym etiologii. Dotyka zwykle młodych osób dorosłych, ale można ją spotkać również wśród osób starszych. Chociaż znana od ponad pół wieku, pozostaje wciąż trudnym wyzwaniem diagnostycznym. Klasyczne objawy obejmują wysoką gorączkę, ból lub zapalenie stawów oraz przemijającą, plamisto-grudkową wysypkę (tzw. triada Still'a). Często są też przypadki atypowe z objawami takimi jak powiększenie węzłów chłonnych, powiększenie wątroby i śledziony oraz zapalenie błon surowiczych. Chorobie mogą towarzyszyć poważne powikłania, tj. zespół aktywacji makrofaga, DIC, zapalenie wątroby czy śródmiąższowe zapalenie płuc. Pacjentów z AOSD dzieli się obecnie na dwie podgrupy, czyli tych z objawami ogólnoustrojowymi oraz tych z wyraźnym zapaleniem stawów. Rozpoznanie stawia się na podstawie objawów klinicznych, po wykluczeniu etiologii zakaźnej, autoimmunologicznej i nowotworowej, z uwzględnieniem wyników badań laboratoryjnych. Wśród wielu kryteriów diagnostycznych, najwyższą czułość i swoistość reprezentują kryteria wg Yamaguchi oraz wg Fautrela. Leczenie AOSD ewoluuje od tradycyjnego stosowania kortykosteroidów i leków immunosupresyjnych do terapii biologicznych. Podstawą leczenia pozostają wciąż kortykosteroidy. W przypadku opornych na leczenie, tzw. układowych postaci AOSD w pierwszej kolejności należy rozważyć zastosowanie antagonistów IL-1, głównie anakinry. Tocilizumab będący inhibitorem IL-6 jest alternatywą dla antagonistów IL-1, szczególnie gdy objawom ogólnoustrojowym towarzyszy nadżerkowe zapalenie stawów. **Opis przypadku.** 65-letni mężczyzna został przyjęty do szpitala z powodu gorączki, osłabienia i bóli stawów. Dolegliwości były poprzedzone trwającym kilka dni bólem gardła. Gorączka pojawiała się zwykle w godzinach wieczornych. Podczas hospitalizacji zauważono, że towarzyszyła jej drobna, zwiewna wysypka na tułowiu i udach. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono m.in. wysokie wskaźniki stanu zapalnego CRP i OB, leukocytozę z neutrofilią, wysokie próby wątrobowe oraz bardzo wysoki poziom ferrytyny. W TK klatki piersiowej wykazano zapalenie opłucnej, w ECHO serca zapalenie osierdzia. Wykluczono choroby infekcyjne oraz nowotworowe. Kilkuniedniowa empiryczna antybiotykoterapia nie przyniosła efektu. Istotna poprawa nastąpiła po włączeniu kortykosteroidów. W ciągu doby ustąpiła gorączka, zmniejszyły się dolegliwości bólowe stawów. W ciągu kilku dni odnotowano wyraźny spadek parametrów zapalnych. Pacjent został wypisany ze szpitala z zaleceniem kontynuowania sterydoterapii oraz suplementacji witaminy D i wapnia. *Geriatrics 2020; 14: 243-254.*

Słowa kluczowe: choroba Stilla o początku w wieku dorosłym, burza cytokinowa, gorączka

Abstract

Background. Adult-onset Still's disease (AOSD) is a rare systemic autoinflammatory disease of unknown etiology. Usually affects young adults, it can also be seen among the geriatric population. Although it has been known for more than half a century it often remains a major diagnostic challenge. Classic symptoms include high spiking fever, arthralgia or arthritis and a transient maculopapular rash (so-called Still's triad). Atypical cases with serious symptoms such lymphadenopathy, hepatosplenomegaly and serositis are frequent. The disease may be associated with serious complications, i.e. macrophage activation syndrome, DIC, hepatitis or interstitial pneumonia. AOSD patients are divided into two distinct subsets, who are those presenting with systemic features and those with prominent arthritis. Diagnosis is made on the basis of clinical symptoms, after excluding infectious, autoimmune

and malignant etiology, taking into account the results of laboratory tests. Among the many diagnostic criteria, the Yamaguchi and Fautrel criteria present the highest sensitivity and specificity. Treatment of AOSD has evolved from the traditional use of corticosteroids and immunosuppressants to biological therapies. Corticosteroids are still the mainstay of treatment. In the case of refractory systemic AOSD, IL-1 antagonists (mostly anakinra) should be considered first. Tocilizumab (IL-6 inhibitor) is an alternative to IL-1 antagonists, especially when systemic symptoms are accompanied by erosive arthritis. **Case report.** A 65-year-old man was admitted to the hospital due to fever, weakness and joint pain. The symptoms were preceded by a sore throat that lasted for several days. The fever usually appears in the evening. During hospitalization, it was observed that the fever was accompanied by a small, transient maculopapular rash on the body and thighs. High inflammatory indexes in lab tests such CRP and ESR, leukocytosis with neutrophilia, elevated liver tests and a very high level of serum ferritin were found. The chest CT examination revealed pleuritis and the echocardiography showed pericarditis. Infections and malignant diseases were excluded. A few days of empiric antibiotic therapy was not effective. Significant improvement in the patients condition occurred after the use of corticosteroids. Within 24 hours the fever disappeared and the pain decreased. Within days was noticed a large reduction of inflammatory parameters. The patient was discharged with the recommendation to continue steroid therapy with vitamin D and calcium supplementation. *Geriatrics 2020; 14: 243-254.*

Keywords: adult-onset Still's disease, cytokine storm, fever

Wstęp

Choroba Stilla o początku w wieku dorosłym (AOSD: *adult-onset Still's disease*) to rzadkie schorzenie, sklasyfikowane niedawno jako wielogenowa choroba autozapalna [1]. Po raz pierwszy została opisana na początku lat 70-tych ubiegłego wieku przez Erica Bywatersa (nazwa pochodzi od George F. Stilla, który w XIX wieku opisał podobne schorzenie u dzieci). Częściej dotyka młodych osób dorosłych, sporadycznie pacjentów po 60 r.ż. [2-4]. Patogeneza AOSD obejmuje podłoże genetyczne, czynniki zakaźne oraz procesy immunologiczne, głównie aktywację makrofagów i neutrofilii stymulujących „burzę cytokinową”. Podwyższone poziomy cytokin prozapalnych IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF- α , INF- γ oraz przeciwzapalnych IL-10, IL-37 znajdują zastosowanie jako wskaźniki aktywności choroby [5-7].

Choroba Stilla charakteryzuje się wysoką gorączką, przemijającą wysypką, bólem i/lub zapaleniem stawów, bólem gardła, leukocytozą i hiperferrytynemią [7]. Ponieważ objawy kliniczne oraz wyniki badań diagnostycznych nie są wystarczająco specyficzne, zatwierdzone zostały dwa zestawy kryteriów tj. kryteria wg Yamaguchi oraz wg Fautrela, które wykazują wysoką czułość i specyficzność w diagnostyce AOSD [2,8]. Przebieg choroby Stilla, który może być samoograniczający się, nawracający lub przewlekły jest trudny do przewidzenia. Najczęściej występuje postać przewlekła z zajęciem stawów i powtarzającymi się zaostrzeniami

[2]. Obecnie coraz częściej, w oparciu o profil stwierdzanych cytokin oraz występujące objawy kliniczne AOSD dzielona jest na dwa fenotypy tj. postać układową i stawową [1].

Choroba Stilla może być powikłana zagrażającymi życiu zespołom aktywacji makrofaga (MAS), zaburzeniami krzepnięcia w postaci zespołu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC), amyloidozą, zapaleniem wątroby, zapaleniem serca czy śródmiąższowym zapaleniem płuc [9]. Terapia AOSD jest w dużej mierze empiryczna, pochodzi głównie z opisów serii przypadków. Nie ma jak dotychczas szczegółowych wytycznych. Lekami pierwszego rzutu niezależnie od obrazu klinicznego, pozostają glikokortykosteroidy. Przy braku odpowiedzi, terapie drugiego rzutu obejmują leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (LMPCh) przede wszystkim metotreksat oraz leki biologiczne skierowane przeciw IL-1 (anakinra) i IL-6 (tocilizumab) [1,10,11].

Opis przypadku

65-letni pacjent, bez istotnej przeszłości chorobowej, dotychczas nie hospitalizowany, został przyjęty do szpitala z powodu trwającej od 3 tygodni gorączki, której towarzyszyły bóle stawów barkowych, kolonowych i skokowych, utrata apetytu i spadek wagi. Początek dolegliwości poprzedzony był kilkudniowym bólem gardła. W momencie przyjęcia do szpitala stan ogólny chorego oceniono jako dobry. W badaniu fizy-

kalnym poza niewielkimi obrzękami wokół stawów skokowych, nie stwierdzono innych nieprawidłowości. W badaniach laboratoryjnych występowały wysokie parametry zapalne: CRP 171 mg/l, WBC 18,2 G/l, N 16,6 G/l, PLT 413 G/l (PCT w normie), podwyższone próby wątrobowe: ALAT 54 U/l, ASAT 52 U/l, GGTP 131 U/l, FA 200 U/l oraz D-Dimer 5480 ng/ml, niewielka niedokrwistość syderopeniczna: RBC 3,95 T/l, HGB 7,5 mmol/l, HCT 0,35, MCV 89,3 fl, Fe 2,5 μ mol/l (krzywa wchłaniania żelaza: po godz. 22,0 μ mol/l, po 2 godz. 32,0 μ mol/l). Nie wykazano wzrostu bakterii w posiewie moczu oraz posiewie krwi. Wykluczono boreliozę oraz COVID-19 (oznaczono poziom przeciwciał p/boreliozie m. ELISA oraz przeciwciał anty-SARS-Cov2). Odczyn Waalera-Rosego był ujemny. Nie wykazano obecności przeciwciał aCCP, ANA2, ANA3, ANCA oraz przeciwciał z tzw. panelu wątrobowego. Nie stwierdzono podwyższonych poziomów antygenów nowotworowych CEA, Ca 19-9, AFP oraz PSA. Badanie KKU dało wynik negatywny. Poziomy kreatyniny, mocznika, kwasu moczowego, Na, K, Ca, TSH, fT3 i fT4 były prawidłowe. W rozmazie krwi obwodowej dominowały granulocyty obojętno-chłonne o jądrze segmentowanym 81%, poza tym 5% stanowiły granulocyty o jądrze pałeczkatowym, 1% metamielocyty oraz 12% limfocyty i 1% monocyty. Badanie RTG klatki piersiowej i USG jamy brzusznej były prawidłowe. W badaniu gastrokopowym stwierdzono kandydozę przełyku II° wg Kodsiego. W badaniu echokardiograficznym wykazano 4 mm grubości warstwę płynu w worku osierdziowym. Wykonane kilka dni później badanie KT klatki piersiowej potwierdziło obecność płynu w worku osierdziowym o grubości do 7 mm oraz dodatkowo w jamie opłucnowej lewej do 44 mm grubości i prawej do 28 mm grubości.

Prowadzona przez kilka dni empiryczna antybiotykoterapia nie przyniosła efektu. Utrzymywały się bóle stawów oraz codziennie, w godzinach wieczornych gorączka do 39 °C. Towarzyszyła jej delikatna, drobna wysypka na klatce piersiowej i udach. W kontrolnych badaniach laboratoryjnych utrzymywały się wysokie parametry zapalne: CRP 154,7 mg/l, WBC 28,1 G/l, N 24,4 G/l, PLT 743 G/l oraz próby wątrobowe: ALAT 95 U/l, ASAT 96 U/l, GGTP 222 U/ i FA 312 U/l. Stężenie ferrytyny w surowicy krwi było również bardzo wysokie > 1500 ng/ml. Zdecydowano o włączeniu do leczenia prednisonu w dawce 50 mg/d. Już po pierwszej dobie uzyskano ustąpienie gorączki. W ciągu kilku dni stan ogólny pacjenta wyraźnie

poprawił się. Ustąpiły dolegliwości bólowe stawów. Odnotowano wyraźny spadek wartości CRP 38 mg/l oraz ALAT 65 U/l, ASAT 42 U/l, GGTP 121 U/l i FA 129 U/l. Pacjent został wypisany do domu z zaleceniem kontynuacji leczenia prednisonem w dawce 20 mg/dobę z redukcją po 4 tygodniach do 15 mg/dobę. Dodatkowo zlecono stosowanie wit. D w dawce 2000 j/dobę, wapnia w dawce 1000 mg/dobę oraz flukonazolu w dawce 200 mg/dobę. Po miesiącu ponownie został przyjęty do szpitala w celu oceny stanu zdrowia, weryfikacji rozpoznania i ew. modyfikacji leczenia. Był w stanie ogólnym dobrym. Poza związanymi z ruchem, okresowymi bólami lewego stawu barkowego, nie zgłaszał innych dolegliwości. Kontrolne wartości CRP wynosiły 14,3 mg/l, OB 20 mm, WBC 9,3 G/l, N 6,0 G/l, PLT 379 G/l, ferrytyny 279 ng/ml. W rozmazie krwi obwodowej granulocyty obojętno-chłonne o jądrze segmentowanym stanowiły 55%. Spadły poziomy ALAT 15 U/l, ASAT 15 U/l, GGTP 30 U/l, FA 130 U/l oraz D-Dimer 341 ng/ml. Nie odnotowano wzrostu poziomu glukozy 4,5 mmol/l. Parametry funkcji nerek były prawidłowe. W badaniu ECHO nie wykazano płynu w worku osierdziowym. W badaniu USG nie stwierdzono też płynu w jamach opłucnowych. Pacjent został wypisany do domu po 3 dniach hospitalizacji z zaleceniem kontynuacji leczenia prednisonem w dawce 15 mg/dobę, ze stopniową redukcją o 2,5 mg co miesiąc oraz dalszego stosowania wit. D w dawce 2000j/dobę i wapnia w dawce 1000 mg/dobę.

Omówienie

Choroba Stilla o początku w wieku dorosłym (AOSD) jest klinicznie dobrze znaną układową chorobą autozapalną. Terminem choroby autozapalne (*auto-inflammatory diseases, autoinflammatory syndromes, autoinflammation*) używanym pierwotnie w odniesieniu do monogenowych, dziedzicznych zespołów gorączki okresowej objęto ostatecznie również schorzenia wielogenowe takie jak choroba Leśniowskiego-Crohna czy choroba Stilla. Kluczową rolę w ich patogenezie odgrywa zmiana budowy i czynności białek wchodzących w skład inflamasonów. Imflamasony to powstające wewnątrz komórek, zwykle w cytozolu wielobiałkowe kompleksy, których aktywacja indukuje powstanie procytokin IL-1 β i IL-18. Jest to zasadnicza cecha odróżniająca choroby autozapalne od autoimmunologicznych. Cząstki molekularne zawierające struktury typowe dla patogenów, najczęściej bakterii (PAMP: *pathogen-associated molecular patterns*) oraz

endogenne struktury molekularne typowe dla uszkodzeń wewnątrzkomórkowych (DAMP: *damage-associated molecular patterns*) przenoszone do makrofagów oraz neutrofilów przez receptory Toll-like (TLRs: *Toll-like receptors*), prowadzą u predysponowanych genetycznie pacjentów do nadmiernej aktywacji inflamasonów, w konsekwencji nadprodukcji prozapalnych cytokin IL-6, IL-8, IL-17 i TNF oraz w dalszej kolejności IL-1 β i IL-18. Etap ten określany często jako „wybuch” czy „burza” cytokin (*cytokine „burst” or „storm”*) wydaje się odgrywać kluczową rolę w patogenezie AOSD. Kilka innych czynników m.in. IL-1, która powoduje aktywację makrofagów i neutrofilów, białko S100 oraz zaawansowane produkty końcowe glikacji (AGEs: *advanced glycation end products*) aktywnie przyczyniają się do wzmocnienia odpowiedzi zapalnej. Niewydolność mechanizmów regulacyjnych lub przeciwzapalnych np. niedobór regulatorowych limfocytów T i komórek NK (zmniejszenie liczby bezwzględnej, wadliwa funkcja cytotoksyczna) oraz niewystarczająca produkcja IL-10 odgrywają dodatkową rolę. Tak więc podsumowując, w chorobach autozapalnych mamy do czynienia z rozregulowaną w odpowiedzi na sygnał niebezpieczeństwa prowadzący do uszkodzenia tkanek aktywacją makrofagów i neutrofilów [2,7,12,13]. Czynnikiem wyzwalającymi są najprawdopodobniej infekcje wirusowe lub bakteryjne. Pacjenci często zgłaszają występowanie bólu (odynofagia) lub zapalenia gardła tuż przed początkiem lub nawrotem choroby, co może odpowiadać sygnałowi zagrożenia infekcyjnego, który wyzwala TLR i stan zapalny [3,14-17]. Wielokrotnie opisywano występowanie AOSD po zakażeniu wirusowym np. wirusem grypy i paragrypy, różyczki, świnki, cytomegalii, wirusem Epstein-Barr, adenowirusem, parwowirusem B19, wirusem Coxsackie, wirusem zapalenia wątroby typu A, typu B i typu C oraz po zakażeniu bakteryjnym np. *Yersinia enterocolitica*, *Chlamydia trachomatis* i *pneumoniae*, *Campylobacter jejuni*, *Mycoclasma pneumoniae* czy krętkami *Borrelia burgdorferi*. Podłoże genetyczne AOSD nie jest dokładnie znane [2,5].

Epidemiologia. Choroba występuje w różnych regionach geograficznych i różnych grupach etnicznych z częstością od 1 przypadku na milion mieszkańców w Europie do 10 przypadków na milion mieszkańców w Japonii [2]. Generalnie, częstość jej występowania oceniana jest na poziomie 1,5 przypadków na 100 000-1 mln osób, ze szczytem zachorowalności w wieku 15-25 lat i drugim w wieku 36-46 lat [18].

Częstość występowania AOSD wśród starszych pacjentów nie jest znana [20]. Kobiety chorują częściej niż mężczyźni (70,2% v. 29,8%) [15]. W jednym z badań, które objęło 75 chorych mediana wieku w chwili wystąpienia objawów AOSD wynosiła 35,75 \pm 13,25 lat (zakres 16-82 lat). Większość, bo 52% pacjentów było w wieku 16-35 lat (6 osób zachorowało po 60 r.ż.), dominowały kobiety (58,6% v. 41,4%) [16]. W innym z wieloośrodkowych badań w którym oceniono 356 chorych mediana wieku w chwili rozpoznania AOSD wynosiła 32 lata (zakres 16-88 lat), a kobiety stanowiły 59% przypadków. Średni okres od wystąpienia pierwszych objawów do postawienia rozpoznania wyniósł 22 miesiące [19].

Objawy. Główne objawy kliniczne czyli tzw. *cardinal symptoms* to gorączka, zapalenie i/lub ból stawów, wysypka oraz zwiększona liczba leukocytów i neutrofilów w rozmazie krwi obwodowej [2,7]. Początek choroby jest zazwyczaj niezwykle ostry i dynamiczny z typowo wysoką gorączką [21]. Gorączka (ok. 60-100% chorych) występuje codziennie, najczęściej wieczorem lub w godzinach popołudniowo-wieczornych, niekiedy też rano. Pojawia się nagle, szybko osiąga co najmniej 39°C, trwa ok. 4 godzin, towarzyszą jej dreszcze. Często ustępuje samoistnie, nawet bez podawania leków przeciwgorączkowych, co może być pewną cechą charakterystyczną ułatwiającą rozpoznanie [4,6,15,21-23]. Chorzy skarżą się na towarzyszące gorączce znaczne osłabienie oraz dużą utratę wagi. Choroba Stilla może być przyczyną nawet 20% tzw. gorączki niewiadomego pochodzenia (FUO: *fever of unknown origin*), powinna więc być zawsze brana pod uwagę w przypadku jej diagnostyki [6,17]. W AOSD gorączka zwykle poprzedza wystąpienie pozostałych objawów tj. bólu i/lub zapalenia stawów oraz wysypki. Dolegliwości stawowe występują u niemal 70% do nawet 90% pacjentów. Zajęte mogą być wszystkie stawy, w niektórych przypadkach symetrycznie, podobnie jak w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RA-like *polyarthritis*). Początkowo zapalenie stawów może mieć łagodny i przemijający charakter. W miarę postępu choroby mogą pojawić się nadżerki oraz izolowane obustronne zeszywnienie nadgarstków, bez zajęcia stawów śródrečno-paliczkowych i międzypaliczkowych bliższych [2,4,6,22,23]. Wysypka skórna (80-95% chorych) zazwyczaj w kolorze łososiowo-różowym, plamkowa lub plamkowo-grudkowa, przemijająca, widoczna jest głównie podczas nagłych wzrostów gorączki na proksymalnych częściach kończyn lub tułowiu. Rzadko obejmuje twarz, dłonie lub podeszwy.

Może być lekko swędząca lub wywoływać uczucie pieczenia. Utrzymuje się najczęściej przez kilka godzin. U niektórych chorych koreluje z aktywnością choroby, występując przez kilka dni lub tygodni. Często jest mylona z reakcją uczuleniową, przede wszystkim na często stosowane przez chorych z powodu gorączki i dolegliwości stawowych NLPZ. Ustępuje bez pozostawienia blizn. Pokrzywka i świąd z dermatografizmem, obrzęk naczynioruchowy, zmiany wypryskowe i trądzikowe oraz krosty na dłoniach i stopach są rzadko spotykane [2,4,22-24]. Charakterystyczny dla wysypki w AOSD jest natomiast objaw Koebnera (zmiany łuszczycopodobne pojawiając się po płytkim uszkodzeniu naskórka) [21]. Kolejną cechą choroby Stilla jest leukocytoza >10 G/l z ponad 80% poziomem neutrofilii w rozmazie krwi obwodowej (leukocytoza >50 G/l może wskazywać na rozwój białaczki). Rzadko opisywane były przypadki leukopenii, niedokrwistości oraz małopłytkowości [2]. Inne objawy to m.in. ból gardła, czasami jego zapalenie (z gorączką) z negatywnymi wynikami badań mikrobiologicznych oraz uogólniona, symetryczna limfadenopatia z powiększeniem śledziony, niekiedy też wątroby. Pacjenci mogą zgłaszać ból mięśni (wyjątkowo występuje ich zapalenie) oraz bóle brzucha. Rzadko występuje zapalenie trzustki, wysięk opłucnowy, zapalenie osierdzia czy śródmiąższowe zapalenie płuc [2].

W jednym z badań, które objęło 356 chorych z 19 ośrodków, najczęstszymi objawami AOSD były gorączka (95,8%), bóle stawów (94,9%), typowa wysypka (66,9%), zapalenie stawów (64,6%), ból gardła (63,5%) i bóle mięśni (52,8%) [19]. W innym badaniu (82 chorych) głównymi objawami klinicznymi były gorączka (96,3%), bóle stawów (85,4%), wysypka skórna (80,5%), bóle mięśni (70,7%) oraz ból gardła (68,3%) [25].

Wyniki badań. Badania laboratoryjne oprócz zwiększonej ilości leukocytów i neutrofilii (ponad 90%) wykazują znaczny wzrost w surowicy krwi poziomu białek ostrej fazy: CRP, OB, fibrynogenu (ponad 90%) oraz ferrytyny (ok. 100%). Często występuje niedokrwistość chorób przewlekłych (ok. 70%) oraz trombocytoza. Pancytopenia może być sygnałem rozpoczynającego się zespołu hemofagocytarnego. Podwyższone mogą być wartości enzymów wątrobowych (ok. 60%), bilirubiny pozostają zazwyczaj prawidłowe [2,4,7,22,23,26].

Hiperferrytynemia wynika ze zwiększonej produkcji ferrytyny przez histocyty i makrofagi oraz

zwiększonego uwalniania jej z hepatocytów. Wysokie poziomy ferrytyny obecne też w zespole aktywacji makrofaga (MAS: *macrophage activation syndrome*), katastrofalnym zespole antyfosfolipidowym oraz wstrząsie septycznym mogą przyczyniać się do rozwoju tzw. burzy cytokinowej. Razem z AOSD wymienione schorzenia opisywane są niekiedy terminem „zespół hiperferrytynemii” [27]. Ferrytyna aktywuje szlak sygnałowy czynnika jądrowego κ B (NF- κ B) prowadząc do zwiększonej produkcji cytokin prozapalnych m.in. IL-1 β [7,28]. Z drugiej strony wiele cytokin m.in. IL-1 β , IL-18, TNF, IFN γ , IL-6 poprzez mechanizm pętli zwrotnej reguluje syntezę ferrytyny. Tak więc ferrytyna w AOSD pełni nie tylko rolę diagnostyczną, ale jest też bezpośrednio zaangażowana w jej mechanizmy patogenne [29]. W ostrej fazie choroby u ponad połowy chorych jej stężenie sięga 1000-1500 ng/ml, u jednej trzeciej wynosi ponad 1500 ng/ml [22,23]. Podjednostki ferrytyny są podzielone na ciężkie (H) i lekkie (L), przy czym poziomy H-ferrytyny są skorelowane z ciężkością choroby [30,31]. Ponad połowę stężenia ferrytyny całkowitej stanowi jej postać glikozylowana (GF: *glycosylated ferritin*). W stanach zapalnych jej poziom spada do ok. 20-50%, w AOSD jest jeszcze mniejszy, zwykle nie przekracza 20%. Wykazano, że połączenie stężenia ferrytyny glikozylowanej $\leq 20\%$ z podwyższonym ponad górną granicę normy stężeniem ferrytyny całkowitej pozwala z 70,5% czułością i 83,2% specyficznością rozpoznać AOSD. W przypadku, gdy poziom ferrytyny całkowitej przekracza 5-krotnie jej górną granicę normy, czułość oceniono na poziomie 43,2%, specyficzność 92,9% [29]. Poziomy ferrytyny koreluje z aktywnością choroby, normalizując się często w okresie jej remisji [21].

Poziom prokalcytoniny (PCT: *procalcitonin*) u chorych z AOSD może być podwyższony pomimo braku ciężkiej infekcji bakteryjnej [32]. Wysokie poziomy IL-1 β , IL-6 i IL-18, TNF- α , IFN- γ (najczęściej badana jest IL-18) nie są specyficzne dla AOSD, chociaż mogą wskazywać pacjentów z dużą aktywnością choroby, a więc tych u których ryzyko wystąpienia zagrażających życiu powikłań np. niewydolności wielonarządowej lub zespołu MAS czyli wtórnej hemofagocytarnej limfohistocytozy (RHL: *reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis*) jest wysokie. Podwyższone są też poziomy cytokin p/zapalnych, takich jak IL-10 i IL-37 [7,20,33].

Rozpoznanie. Lista rozpoznań różnicowych jest bardzo długa obejmując szereg chorób zakaźnych,

nowotworowych, autoimmunologicznych oraz autozapalnych. Żadne objawy kliniczne oraz nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych nie są wystarczająco specyficzne dla rozpoznania AOSD. Pomocne mogą być kryteria kliniczne, chociaż zostały one opracowane bardziej dla badań naukowych niż praktyki klinicznej. Są to opublikowane w 1992 r. kryteria Yamaguchi i wsp. (czułość 96,2%, swoistość 92,1%) oraz w 2002 r. kryteria Fautrela i wsp. (czułość 80,6%, swoistość 98,5%) [34,35] (tabele I i II). Najpowszechniej stosowane kryteria Yamaguchi i wsp. obejmują wiele wykluczeń. Wymagają szerokiej diagnostyki, co w praktyce klinicznej może okazać się problematyczne. Zaletą kryteriów Fautrela i wsp. jest uwzględnienie poziomu ferrytyny i GF oraz brak elementów wykluczających. Czuość i swoistość kryteriów Yamaguchi wynosi odpowiednio 96,3% i 98,2%, Fautrela i wsp. 87,0% i 97,8%. W przypadku zmodyfikowania kryteriów Yamaguchi i wsp. o poziom ferrytyny przekraczający górną granicę normy, ich czułość i swoistość wynosi 100% i 97,1%. Przy uwzględnieniu GF $\leq 20\%$ jest to odpowiednio 98,2% i 98,6% [2,8].

Przebieg. Przebieg AOSD jest nie do przewidzenia, może mieć charakter samoograniczający się, nawracający lub przewlekły. W przypadku monocyklicznym (19-44% chorych) AOSD rozwija się dając objawy ogólnoustrojowe, rzadko z zajęciem w ciągu kilku tygodni stawów. Leki prowadzące do remisji choroby można stopniowo zmniejszać, a po kilku miesiącach odstawić bez nawrotu choroby. W przypadku policyklicznym (10-41% chorych) nawroty z manifestacją ogólnoustrojową i stawową, naprzemiennie z okresami remisji występują po kilku miesiącach lub nawet latach od zakończenia leczenia. Wzorec przewlekły, postępujący może dotyczyć 35-67% chorych. Ciągły proces zapalny odpowiada za stale obecne objawy ogólnoustrojowe oraz przewlekłe, często nadżerkowe zapalenie stawów [2,3]. Przewlekła postać AOSD z aktywnym zajęciem wielu stawów, szczególnie barkowych i biodrowych oraz wysypką skórną rokuje gorzej niż postać układowa, mimo często bardzo ostrego jej początku i stanu klinicznego sugerującego zagrożenie życia pacjenta [21]. Analiza wieloczynnikowa jednego z badań (356 chorych) wykazała, że w przypadku mężczyzn, opóźnienia

Tabela 1. Kryteria AOSD wg Yamaguchi: dla rozpoznania choroby Stilla konieczne jest spełnienie co najmniej 5 kryteriów, w tym przynajmniej 2 dużych oraz brak kryteriów wykluczających [18,36]

Table 1. The Yamaguchi AOSD criteria: for the diagnosis of Still's disease, it is necessary to meet at least 5 criteria, including at least 2 large ones, and no exclusion criteria [18,36]

KRYTERIA DUŻE	KRYTERIA MAŁE	KRYTERIA WYKLUCZAJĄCE
1. gorączka $\geq 39^{\circ}\text{C}$ utrzymująca się przez co najmniej tydzień 2. ból lub zapalenie stawów utrzymujące się przez co najmniej 2 tygodnie 3. typowa wysypka skórna 4. leukocytoza $\geq 10\ 000/\mu\text{l}$ z obecnością $>80\%$ granulocytów	1. ból gardła 2. powiększenie węzłów chłonnych i/lub śledziony 3. zwiększenie aktywności aminotransferaz i/lub dehydrogenazy mleczanowej 4. nie występowanie czynnika reumatoidalnego (RA) oraz przeciwciał p/jądrowych (ANA)	1. zakażenia 2. choroby nowotworowe 3. inne choroby reumatyczne

Tabela 2. Kryteria AOSD wg Fautrela: dla rozpoznania choroby Stilla konieczne jest spełnienie co najmniej 4 kryteriów dużych lub 3 dużych i 2 małych [19,36]

Table 2. Fautrel AOSD criteria: for the diagnosis of Still's disease, at least 4 large or 3 large and 2 small criteria must be met [19,36]

KRYTERIA DUŻE	KRYTERIA MAŁE
1. nagła gorączka $\geq 39^{\circ}\text{C}$ 2. bóle stawów 3. przejściowa, rumieniowa wysypka 4. zapalenie gardła 5. granulocytoza $>80\%$ 6. glikozylowana ferrytyna $<20\%$	1. plamisto-grudkowa wysypka 2. leukocytoza $\geq 10\ 000/\mu\text{l}$

diagnozy o ponad 6 miesięcy, nie osiągnięcia remisji na początku leczenia oraz zapalenia stawów nadgarstka i/lub łokcia przebieg choroby częściej był przewlekły [19]. Analiza czynników prognostycznych w innym badaniu (82 chorych) wykazała, że bóle wielostawowe, wysokie poziomy OB i LDH oraz mała początkowa dawka stosowanych glikokortykoidów były związane z niekorzystnym rokowaniem [25]. Jeszcze inne badanie (61 chorych) wykazało, że niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi było zapalenie opłucnej, śródmiąższowe zapalenie płuc, wysokie stężenie ferrytyny oraz nie ustępowanie gorączki po 3 dniach stosowania prednisonu w dawce 1 mg/kg m. c./dobę [36].

W ostatnich latach zaczęto kwestionować dotychczasową nozologię proponując tzw. dychotomizację AOSD zgodnie z jej prezentacją kliniczną z podziałem na dwie grupy. Do pierwszej grupy należą chorzy z tzw. *systemic* AOSD z bardzo ostrym procesem zapalnym (wysoka gorączka, wysoki poziom parametrów zapalnych i enzymów wątrobowych) napędzanym produkcją IL-1 β , IL-6 oraz IL-18, z ryzykiem wystąpienia zagrażających życiu powikłań np. zespołu aktywacji makrofaga i dobrą odpowiedzią na leczenie antagonistami IL-1 β oraz IL-6. Drugą grupę tzw. *rheumatic* AOSD stanowiliby pacjenci ze zwiększoną produkcją IL-8 oraz INF- γ , narażeni na ryzyko destrukcji stawów, z dobrą odpowiedzią na leczenie blokerami TNF- α (częściej kobiety z zapaleniem w momencie rozpoznania stawów proksymalnych, z trombocytową oraz uzależnieniem od kortykosteroidów) [1,33].

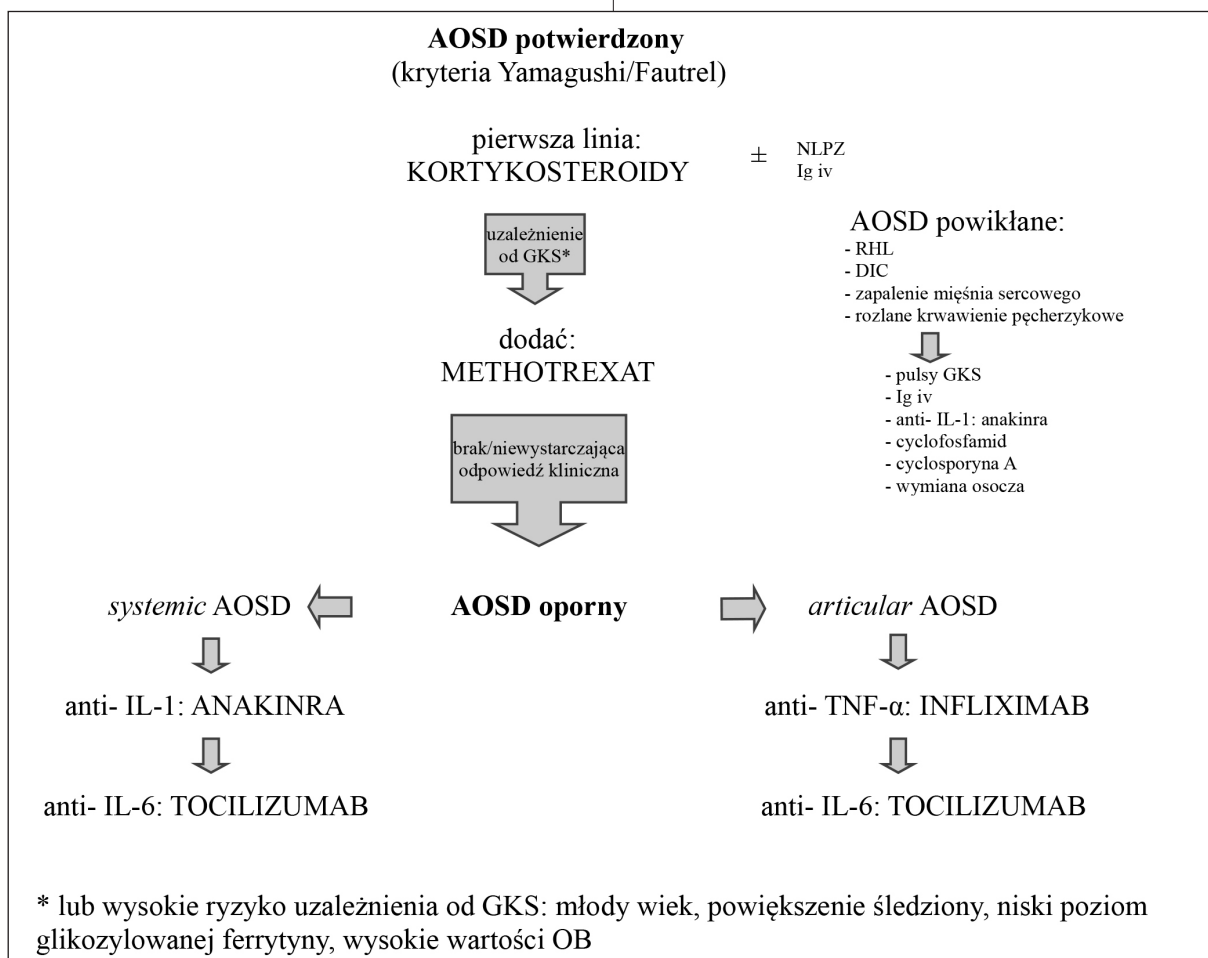
Powikłania. AOSD może przebiegać z zagrażającym życiu zespołem aktywacji makrofaga, zaburzeniami krzepnięcia, piorunującym zapaleniem wątroby, amyloidozą, powikłaniami ze strony serca i układu oddechowego (zapalenie osierdzia, tętnicze nadciśnienie płucne, wysięk opłucnowy) [37]. Zespół aktywacji makrofaga (MAS: *macrophage activation syndrome*) lub inaczej zespół hemofagocytarny to synonimy określające wtórną limfohistiocytozę hemofagocytarną (HLH: *hemophagocytic lymphohistiocytosis*). O MAS mówi się w aspekcie powikłań układowych chorób tkanki łącznej min. MIZS, RZS, SLE, twardziny układowej, zapalenia skórno-mięśniowego oraz choroby Stilla [38]. W przebiegu HLH dochodzi do niekontrolowanej fagocytozy komórek hematopoetycznych przez aktywowane makrofagi tkankowe (histiocyty). Występuje u ok. 15% chorych z AOSD, istotnie częściej tych z uogólnionym powiększeniem węzłów chłonnych i bólami brzucha (powięk-

szenie wątroby i śledziony) oraz zapaleniem opłucnej i zespołem ostrej niewydolności oddechowej (ARDS: *acute respiratory distress syndrome*). Klinicznie może być jednak nie do odróżnienia od zaostrzenia AOSD czy posocznicy [39,40,41]. Należy go podejrzewać u chorych z utrzymującą się, ciągłą gorączką, zmniejszeniem początkowo podwyższonej liczby leukocytów i neutrofilli, hipofibrinogeniemią oraz gwałtownym pojawieniem się hipertriglicydemii. W badaniach laboratoryjnych obok pancytopenii, wysokich poziomów ferrytyny (zazwyczaj >5000 ng/ml), trójglicerydów i enzymów wątrobowych, charakterystyczna jest prawidłowa szybkość sedymentacji erytrocytów (OB). Kluczowe jest ustalenie czy jego wystąpienie związane jest z intensywnym stanem zapalnym, czy też z towarzyszącą infekcją. Złotym standardem w diagnostyce HLH pozostaje biopsja szpiku kostnego [1,2,9,37]. Zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC: *disseminated intravascular coagulation*) charakteryzuje się min. połączeniem epizodów zakrzepowych z krwawieniem ze skóry i błon śluzowych. Rozwija się na skutek spowodowanego uszkodzeniem wątroby (hiperaktywacja makrofagów i nadprodukcja cytokin prozapalnych) zmniejszonego stężenia czynników prokoagulacyjnych. W niektórych przypadkach może rozwinąć się na skutek stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Gwałtowny spadek OB w kontekście pogarszającego się stanu klinicznego i utrzymującej się hiperferrytynemii powinien być sygnałem ostrzegawczym i wzbudzić podejrzenie DIC. W zakrzepowej mikroangiopatii (TMA: *thrombotic microangiopathy*), rzadkim powikłaniu AOSD dochodzi do wynikającej ze zużycia płytek krwi małopłytkowości oraz powstania wewnątrznaczyniowych zakrzepów. Konsekwencją jest niedokrwistość hemolityczna oraz objawy niedokrwienia różnych narządów, najczęściej OUN (udar, utrata wzroku). TMA może prowadzić do niewydolności nerek, obrzęku mózgu i śmierci. Śmiertelność sięga od 90%, gdy nie jest leczona do 20% w przypadku zastosowania leczenia. Inne, rzadkie powikłania AOSD to min. rozlane krwawienie pęcherzykowe (*diffuse alveolar hemorrhage*), śródmiąższowe zapalenie płuc, tętnicze nadciśnienie płucne, zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia oraz zapalenie wątroby [1,2,9,37,42-44].

Leczenie. Metody leczenia AOSD ograniczały się do niedawna do stosowania NLPZ, GKS oraz tradycyjnych leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (DMARDs: *Disease-Modifying Antirheumatic*

Drugs), najczęściej metotrexatu i/lub cyklosporyny. W rzeczywistości u co najmniej 30-40% pacjentów choroba nie była kontrolowana [45,46]. Warto też zauważyć, że stosowanie sulfasalazyny w AOSD może nawet wywołać MAS [47]. Kortykosteroidy pozostają lekami pierwszego rzutu, niezależnie od obrazu klinicznego AOSD [1,4] (rycina 1). Kontrolują ok. 60% przypadków choroby, wykazując jednak większą skuteczność w zakresie objawów ogólnoustrojowych niż stawowych [1,45]. Uzależnienie od GKS dotyczy ok. 40-45% chorych, częściej młodszych, z powiększoną śledzioną, wysokimi wartościami OB oraz niskim poziomem glikozylowanej ferrytyny [48,49]. Zwykle zalecana początkowa dawka prednisonu 0,5-1,0 mg/kg m.c./d.

(ew. 0,8-1,0 mg/kg m.c./d.) powinna być zmniejszana wraz z ustępowaniem objawów choroby i normalizacją parametrów zapalnych, najczęściej po 4-6 tygodniach leczenia [1,4,6,7,10,21,22]. Proponuje się też stosowanie metylprednisolonu w terapii pulsacyjnej w dawce 500-1000 mg/d. dożylnie przez 3-5 dni, co 4-6 tygodni z ew. dawką podtrzymującą prednisonu 4-8 mg/d. doustnie [21]. Wykazano, że remisję kliniczną w ciągu 6 miesięcy obserwacji można uzyskać u większego odsetka pacjentów leczonych w pierwszej linii dużymi dawkami GKS (0,8-1,0 mg/kg m.c./d.) w porównaniu z tymi, którzy byli leczeni dawkami mniejszymi (0,2-0,3 mg/kg m.c./d.) (64,8% v. 22,85%). Pod koniec 18-miesięcznej obserwacji 44,73% pacjentów leczonych



Rycina 1. Algorytm leczenia choroby Stilla [10,32]

Figure 1. Management algorithm for adult-onset Still's disease [10,32]

dużymi dawkami GKS utrzymało remisję kliniczną (przebieg monocykliczny) w porównaniu z 8,6% leczonych niskimi dawkami ($p = 0,001$). Skuteczność GKS jest zwykle zgłaszana w ciągu godzin lub kilku dni leczenia. Zmniejszanie dawki należy rozpocząć po ustąpieniu objawów i normalizacji parametrów zapalnych. Polega ona na zmniejszaniu co 2 tygodnie dawki prednisonu o 5 mg aż do poziomu 5 mg/d. lub do jego pełnego odstawienia [1,10]. Niewystarczająca dawka początkowa prednizolonu (<30 mg /d.) lub jego odpowiednika została w jednym z badań oceniona jako najważniejszy czynnik predykcyjny (OR 6,476, $p = 0,007$) dla przewlekłej i nawrotowej postaci choroby, znacznie zmniejszając wskaźniki pozytywnej odpowiedzi na leczenie [25]. Młodszy pacjenci częściej wykazują oporność na leczenie GKS i DMARDS [48]. Zalecana dawka najczęściej ze względu na efekt oszczędzający GKS oraz skuteczność kliniczną stosowanego MTX wynosi 5-25 mg/tyd.(ew. 7,5-20 mg/tyd.) [1,4,6,10,22,48].

Anakinra, rekombinowany antagonist receptoru IL-1 był pierwszym lekiem biologicznym, który wykazał korzystne działanie w leczeniu AOSD. Dotychczasowe dane potwierdzają, że wszystkie leki skierowane przeciwko IL-1 (anakinra / Kineret®, canakinumab / Ilaris®, rilonacept / Arcalyst®) są skuteczne w AOSD, nieco bardziej w przypadku objawów ogólnoustrojowych niż w sytuacji zajęcia stawów [1,50]. W jednym z badań (27 chorych) postać ogólnoustrojowa AOSD i brak zapalenia stawów wiązały się z istotną odpowiedzią na anakinrę, podczas gdy zapalenie stawów (fenotyp stawowy) było związane z istotną odpowiedzią na tocilizumab [51]. Niepowodzenie w leczeniu jednym inhibitorem IL-1 nie wyklucza odpowiedzi na inny [52]. Wskaźniki całkowitej lub częściowej remisji kształtują się na poziomie 91-100% [50]. Jednak tylko dla anakinry wyniki badań potwierdzające jej wysoką skuteczność i bezpieczeństwo są znaczące i długotrwałe. W 2018 r. została ona zarejestrowana przez Europejską Agencję Leków (EMA: *European Medicines Agency*) do leczenia choroby Still'a. W przypadku kanakinumabu (w pełni ludzkie przeciwciało skierowane przeciwko IL-1 β) i rilonaceptu (białko fuzyjne składające się z receptora dla IL-1 oraz fragmentu Fc immunoglobuliny ludzkiej) dostępne wyniki badań są nadal ograniczone [2,53]. W czerwcu 2020 r. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA: *The U.S. Food and Drug Administration*) zatwierdziła stosowanie kanakinumabu w leczeniu choroby Still'a [54]. Anakinra

stosowana jest w dawce 100 mg/d. podskórnie. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym był samoograniczający się rumień w miejscu wstrzyknięcia leku oraz infekcje dróg moczowych [1,11]. Metaanaliza 10 oryginalnych badań obejmująca 147 pacjentów dotycząca skuteczności w leczeniu AOSD tocilizumabu (RoActemra®, antagonist receptoru IL-6,) wykazała wysokie wskaźniki częściowej i całkowitej remisja (85% i 77%) przy dobrej tolerancji i znacznym zmniejszeniu zapotrzebowania na kortykosteroidy [55]. Tocilizumab podaje się w dawce 5-8 mg/kg m.c. co 2-4 tyg. dożylnie [1]. Najczęstszym objawem niepożądanym są infekcje, szczególnie górnych dróg oddechowych [11]. Obiecujące wyniki przyniosło również pierwsze, ograniczone liczbą 23 pacjentów i czasem trwania 12 tygodni otwarte badanie II fazy z zastosowania tadekinigu alfa (rekombinowane ludzkie przeciwciało wiążące IL-18) [56]. Blokery TNF- α , przede wszystkim infliksimab (Remicade®, przeciwciało monoklonalne) mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu przewlekłej, wielostawowej postaci AOSD. Infliksimab podawany jest w dawce 3-5 mg/kg m.c. w 0, 2 i 6 tygodniu, a następnie co 8 tygodni dożylnie [1].

Leczenie zespołu aktywacji makrofaga, obok leczenia objawowego oraz w przypadku jej rozpoznania, towarzyszącej infekcji, polega przede wszystkim na stosowaniu wysokich, pulsacyjnych dawek kortykosteroidów oraz immunoglobulin dożylnie. Stosowano też kilka leków immunosupresyjnych, w tym cyclosporynę A, mykofenolan mofetylu lub etopozyd. Podobnie w przypadku DIC oraz TMA, konieczne jest włączenie dożylnie metylprednizolonu w dawce 15 mg/kg/d lub prednisonu doustnie w dawce 1 mg/kg/d. W przypadku TMA związanego z AOSD zawsze konieczne jest przeprowadzenie plazmaferezy (wymiana osocza). Aby ograniczyć ekspozycję na kortykosteroidy warto odpowiednio wcześniej rozważyć dodanie leków skierowanych przeciwko IL-1 lub IL-6 [1,2,9,37].

Starsi pacjenci z AOSD mają kilka cech różniących ich od młodszych. W opublikowanym niedawno, bo w październiku 2020 badaniu, w którym uczestniczyła grupa 95 chorych z AOSD w wieku ≤ 60 lat oraz 47 w wieku > 60 lat wykazano, że u osób starszych rzadziej występują typowe zmiany skórne, częściej natomiast zapalenie opłucnej. Częściej stwierdza się u nich wyższe stężenia ferrytyny, częściej też rozwija się DIC. Rokowania co do całkowitej remisji choroby oraz przeżycia są istotnie gorsze [57].

Opisany w artykule przypadek 65-letniego pacjenta spełniał kryteria diagnostyczne AOSD zarówno wg Yamaguchi jak i wg Fautrela. Wykluczono choroby zakaźne, nowotworowe oraz reumatyczne. Po włączeniu kortykosteroidów bardzo szybko poprawił się stan ogólny pacjenta, ustąpiły dolegliwości bólowe, nastąpił wyraźny spadek parametrów zapalnych oraz prób wątrobowych. Korzystny efekt prowadzonej terapii utrzymywał się w czasie kontrolnej hospitalizacji po miesiącu. Pacjent nie zgłaszał dolegliwości. Normalizacji uległy wyniki badań laboratoryjnych. Ustąpiły cechy zapalenia płucnej i osierdzia. Pozwoliło to na redukcję dawki kortykosteroidów. Kluczowym w postawieniu rozpoznania i w konsekwencji włączeniu właściwego leczenia było uwzględnienie w diagnostyce różnicowej tej rzadkiej jednostki chorobowej jaką jest choroba Stilla o początku w wieku dorosłym. Istotne jest, aby pamiętać, że pomimo iż dotyka ona zwykle młodych osób dorosłych, można ją spotkać również wśród starszych pacjentów po 60 r.ż.

Podsumowanie

W artykule omówiony został przypadek 65-letniego pacjenta u którego stosunkowo szybko postawiono właściwe rozpoznanie choroby Stilla. Po włączeniu do leczenia kortykosteroidów uzyskano ustąpienie dolegliwości oraz normalizację wyników badań dodatkowych. Niezwykle ważne jest więc uwzględnienie AOSD w diagnostyce różnicowej, szczególnie dolegliwości bólowych stawów z towarzyszącą gorączką oraz wysokimi parametrami zapalnymi, również wśród osób starszych.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Paweł W. Królik

Oddział Geriatryczny, Szpital Specjalistyczny w Jaśle
ul. Lwowska 22; 38-200 Jasło

☎ (+48 13) 443 77 96

📧 pawkrolik@interia.pl

Piśmiennictwo/References

- Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Henry T, Sève P. Treatment of adult-onset Still's Disease: a review. *Ther Clin Risk Manag.* 2015; 11: 33-43.
- Feist E, Mitrovic S, Fautrel B. Mechanisms, biomarkers and targets for adult-onset Still's disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2018; 14(10): 603-18.
- Ruscitti P, Cipriani P, Masedu F. i wsp. Adult-onset Still's disease: evaluation of prognostic tools and validation of the systemic score by analysis of 100 cases from three center. *BMC Med.* 2016; 14(1):194 doi:10.1186/s12916-016-0738-8.
- Hu Q-Y, Zeng T, Sun C-Y i wsp. Clinical features and current treatments of adult-onset Still's disease: a multicentre survey of 517 patients in China. *Clin Exp Rheumatol.* 2019; 37 Suppl 121(6):52-57.
- Siddiqui M, Putman MS, Dua A.B. Adult-onset Still's disease: current challenges and future prospects. *Open Access Rheumatol.* 2016; 8:7-22.
- Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Sève P. Adult-onset Still's disease. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13:708-22.
- 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; 132(23):2856-64.
- Lebrun D, Mestrallet S, Dehoux M. i wsp. Validation of the Fautrel classification criteria for adult-onset Still's disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2018; 47(4):578-85.
- Efthimiou P, Kadavath S, Mehta B. Life-threatening complications of adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol.* 2014; 33(3):305-314.
- Ruscitti P, Cipriani P, Liakouli V. i wsp. Managing Adult-onset Still's disease: The effectiveness of high-dosage of corticosteroids as first-line treatment in inducing the clinical remission. Results from an observational study. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(15):e15123 doi:10.1097/MD.00000000000015123.
- Zhou S, Qiao J, Bai J. i wsp. Biological therapy of traditional therapy-resistant adult-onset Still's disease: an evidence-based review. *Ther Clin Risk Manag.* 2018; 14:167-71.
- Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Martinon R i wsp. Pathogenesis of adult-onset Still's disease: new insights from the juvenile counterpart. *Immunol Res.* 2015; 61(1-2):53-62.
- Kastner DL, Aksentjevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell.* 2010; 140(6):784-90.

14. Ichida H, Kawaguchi Y, Sugiura T. i wsp. Clinical Manifestations of Adult-Onset Still's Disease Presenting With Erosive Arthritis: Association With Low Levels of Ferritin and Interleukin-18. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 2014; 66(4):642-6.
15. Cagatay Y, Gul A, Cagatay A. i wsp. Adult-onset Still's disease. In *J Clin Pract.* 2009; 63(7):1050-55.
16. Liu Z, Lv X, Tang G. Clinical features and prognosis of adult-onset Still's disease: 75 cases from China. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8(9):16634-39.
17. Crispin JC, Martinez-Baños D, Alcocer-Varela J. Adult-onset Still disease as the cause of fever of unknown origin. *Medicine.* 2005; 84:331-37.
18. Owlia MB, Mehrpoor G. Adult-onset Still's disease: A review. *Indian J Med Sci.* 2009; 63(5):207-21.
19. Kalyoncu U, Solmaz D, Emmungil H i wsp. Response rate of initial conventional treatments, disease course, and related factors of patients with adult-onset Still's disease: Data from a large multicenter cohort. *J Autoimmun.* 2016; 69:59-63.
20. Usuda D, Furumura Y, Takeshima K i wsp. Interleukin-18 as a diagnostic marker of adult-onset Still's disease in older patients: a case report and review of the literature. *J Med. Case Rep.* 2018; 12:198 doi:10.1186/s13256-018-1735-7.
21. Leszczyński P, Pawlak-Buś K, Szafranski T. Choroba Still'a u dorosłych jako przyczyna gorączki o niejasnej etiologii. *Postępy nauk medycznych* 2012; 25(2):120-27.
22. Mahroum N, Mahagna H, Amital H. Diagnosis and classification of adult Still's Disease. *J Autoimmun.* 2014; 48-49:34-7.
23. Kong XD, Xu D, Zhang W. i wsp. Clinical features and prognosis in adult-onset Still's disease: a study of 104 cases. *Clin Rheumatol.* 2010; 29(9):1015-9.
24. Cozzi A, Papagrigoraki A, Biasi D i wsp. Cutaneous manifestations of adult-onset Still's disease: a case report and review of literature. *Clin Rheumatol.* 2016; 35(5):1377-82.
25. Kim YJ, Koo BS, Kim Y-G i wsp. Clinical features and prognosis in 82 patients with adult-onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2013; 32(1):28-33.
26. Iliou C, Papagoras C, Tsifetaki N. i wsp. Adult-onset Still's disease: clinical, serological and therapeutic considerations. *Clin Exp Rheumatol.* 2013; 31(1):47-52.
27. Rosário C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG i wsp. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med.* 2013; 11:185.
28. Ruddell RG, Hoang-Le D, Barwood JM i wsp. Ferritin functions as a proinflammatory cytokine via iron-independent protein kinase C zeta/nuclear factor kappaB-regulated signaling in rat hepatic stellate cells. *Hepatology.* 2009; 49(3):887-900.
29. Fautrel B, Le Moël G, Saint-Marcoux B. i wsp. Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease. *J Rheumatol.* 2001; 28(2):322-29.
30. Ruscitti P, Cipriani P, Di Benedetto P. wsp. Increased level of H-ferritin and its imbalance with L-ferritin, in bone marrow and liver of patients with adult onset Still's disease, developing macrophage activation syndrome, correlate with the severity of the disease. *Autoimmun Rev* 2015; 14(5):429-437.
31. Ruscitti P, Ciccia F, Cipriani P. i wsp.. The CD68(+)/H-ferritin(+) cells colonize the lymph nodes of the patients with adult onset Still's disease and are associated with increased extracellular level of H-ferritin in the same tissue: correlation with disease severity and implication for pathogenesis. *Clin Exp Immunol.* 2016; 183(3):397-404.
32. Scire CA, Cavagna L, Perotti C. i wsp. Diagnostic value of procalcitonin measurement in febrile patients with systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2006; 24(2):123-8.
33. Maria ATJ, Le Quellec A, Jorgensen C i wsp. 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.
34. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu R. i wsp. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1992; 19(3): 424-30.
35. Fautrel B, Zing E, Goldmar J-L. i wsp. Proposal for a New set of classification criteria for Adult-Onset Still disease. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81(3):194-200.
36. Zeng T, Zou Y-Q, Wu M-F, Yang C-D. Clinical features and prognosis of adult-onset still's disease: 61 cases from China. *J Rheumatol* 2009; 36(5):1026-31.
37. Mitrovic S, Fautrel B. Complications of adult-onset Still's disease and their management. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018; 14(5):351-65.
38. Romaszko A, Żuber Z. Wtórny zespół hemofagocytarny. *Via Medica* 2018; 2(6):565-70.
39. Ruscitti P, Iacono D, Ciccia F. i wsp. Macrophage Activation Syndrome in Patients Affected by Adult-onset Still Disease: Analysis of Survival Rates and Predictive Factors in the Gruppo Italiano di Ricerca in Reumatologia Clinica e Sperimentale Cohort. *J Rheumatol.* 2018; 45(6):864-72.
40. Namas R, Nannapaneni N, Venkatram M. i wsp. An Unusual Case of Adult-Onset Still's Disease with Hemophagocytic Syndrome, Necrotic Leukoencephalopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *Case Rep Rheumatol.* 2014; 2014:128623 doi:10.1155/2014/128623.
41. Kumar A, Kato H. Macrophage Activation Syndrome Associated with Adult-Onset Still's Disease Successfully Treated with Anakinra. *Case Rep Rheumatol.* 2016; 3717392 doi:10.1155/2016/3717392.
42. Minura T, Shimodaira M, Kibata M. i wsp. Adult-onset Still's disease with disseminated intravascular coagulation and hemophagocytic syndrome: a case report. *BMC Res Notes.* 2014; 7:940 doi:10.1186/1736-0500-7-940.

43. El Karoui K, Karras A, Lebrun G. i wsp. Thrombotic microangiopathy and purtscher-like retinopathy associated with adult-onset Still's disease:a role for glomerular vascular endothelial growth factor? *Arthritis Rheum.* 2009; 61(11):1609-13.
44. Takakuwa Y, Hanaika H, Kiyokawa T. i wsp. Adult-onset Still's disease- associated interstitial lung disease represents severe phenotype of the disease with high er rate of haemophagocytic syndrome and relapse. *Clin Exp Rheumatol.* 2019; 37 Suppl 121(6):23-27 .
45. Franchini S, Dagna L, Salvo F. i wsp. Efficacy of traditional and biologic agents in different clinical phenotypes of adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(8):2530-5.
46. Ruscitti P, Cipriani P, Masedu F. i wsp. Adult-onset Still's disease:evaluation of prognostic to ols and validation of the systemie score by analysis of 100 cases from three center. *BMC Med.* 2016; 14:194 doi:10.1186/s12916-016-0738-8.
47. Jung J-H, Jun J-B, Yoo D-H. i wsp. High toxicity of sulfasalazine in adult-onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18(2):245–248.
48. Gerfaud-Valentin M, Maucort-Boulch D, Hot A. i wsp. Adult-onset Still disease:manifestations, treatments, outcome, and prognostic factors in 57 patients. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93(2):91–99.
49. Kim H-A, Sung J-M, Suh C-H. Therapeutic responses and prognosis in adult-onset Still's disease. *Rheumatol Int.* 2012; 32(5):1291-98.
50. Junge G, Mason J, Feist E. Adult onset Still's disease - the evidence that anti-interleukin-1 treatment is effective and well-tolerated (a comprehensive literature review). *Semin. Arthritis Rheum.* 2017; 47(2):295–302.
51. Vercruyse F, Barnette T, Lazaro E. i wsp. Adult-onset Still's disease biological treatment strategy may depend on the phenotypic dichotomy. *Arthritis Res Ther.* 2019; 21(1):53 doi:10.1186/s13075-019-1838-6.
52. Colafrancesco S, Manara M, Bortoluzzi A. i wsp. 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.* 2019; 21(1):275 doi:10.1186/s13075-019-2021-9.
53. Cavalli G, Tomelleri A, De Luca G. i wsp. Efficacy of canakinumab as first-line biologic agent in adult-onset Still's disease. *Arthritis Res Ther.* 2019; 21(1):54 doi:10.1186/s13075-019-1843-9.
54. FDA Approves First Treatment for Adult Onset Still's Disease, a Severe and Rare Disease. FDA News Release 2020.
55. Ma Y, Wu M, Zhang X. i wsp. Efficacy and safety of tocilizumab with inhibition of interleukin-6 in adult-onset Still's disease:A meta-analysis. *Mod Rheumatol.* 2018; 28(5):849-57.
56. Gabay C, Fautrel B, Rech J. i wsp. Open-label, multicentre, dose-escalating phase II clinical trial on the safety and efficacy of tadekinig alfa (IL-18BP) in adult-onset Still's disease. *Ann. Rheum. Dis.* 2018; 77(6):840–47.
57. Maruyama A, Kokuzawa A, Ymauchi Y. i wsp. Clinical features of elderly-onset Adult-onset Still's disease. *Mod. Rheumatol.* 2020; 1-7 doi:10.1080/14397595.2020.1829340.