

بیماری استیل بالغین

* مؤده ذبیحی یگانه: دانشیار و فوق تخصص روماتولوژی، مرکز تحقیقات بازسازی استخوان و مفاصل، بیمارستان ارتوپدی شفا، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران (*
mozhdehzaibi@gmail.com). (پسوند مسؤل)

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۶/۱۵

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۲/۱۰

چکیده

بیماری استیل یک بیماری التهابی سیستمیک شایع با اتیولوژی و پاتوژنز نامشخص می‌باشد که با تب و علائم سیستمیک تظاهر می‌یابد. هیچ آزمون تشخیصی استاندارد برای این بیماری وجود ندارد و تشخیص بر اساس رد علل مقلد علائم بیماری شامل علل عفونی، بدخیمی‌ها و سایر بیماری‌های روماتولوژیک می‌باشد. اندازه‌گیری فریتین و فریتین گلیکوزیله در تشخیص بیماری کمک‌کننده هستند. داروهای غیر استروئیدی ضد درد اثر درمانی کمی در این بیماری دارند. درمان شامل گلوکوکورتیکوئیدها و داروهای تعدیل‌کننده سیستم ایمنی با ارجحیت متوترکسات است. درمان‌های جدید شامل مهارکننده‌های فاکتور نکروز توموری به ویژه اینفلکسیماب، مهارکننده اینترلوکین ۱ (Anakinra) و مهارکننده اینترلوکین ۶ (Actemra) در درمان موارد مقاوم امید بخش هستند.

کلیدواژه‌ها: بیماری استیل بالغین، بیماری التهابی سیستمیک.

مقدمه

بیماری مرتبط بوده است. موارد فامیلی نادر است و گزارش‌های معدودی از ابتلا دوقلوها وجود دارد (۹-۱۱).

بیماری استیل (Still) یک بیماری التهابی است که با تب‌های متناوب (Quotidian fever)، آرتریت و راش‌های محو شونده (Evanescent rash) مشخص می‌شود (۱). این بیماری ابتدا در سال ۱۸۹۶ توسط جرج استیل و برای کودکان تعریف شد و در سال ۱۹۷۱ واژه بیماری Still بالغین (Adult's Still's Disease-ASD) برای توصیف گروهی از بیماران بزرگسال که معیارهای تشخیصی آرتریت روماتوئید را پر نمی‌کردند ولی تظاهرات مشابه آرتریت ایدوپاتیک بچه‌ها با علائم سیستمیک داشتند، تعمیم داده شد (۲).

اپیدمیولوژی

در یک مطالعه‌ی گذشته‌نگر در فرانسه، بروز سالانه این بیماری ۱۶ نفر در هر ۱۰ میلیون نفر با توزیع برابر بین جنس مرد و زن تخمین زده شده است. این بیماری می‌تواند در هر سنی (حتی بالای ۷۰ سال) وجود داشته باشد، اما شیوع آن در ۲ پیک سنی ۱۵ تا ۲۵ سالگی و ۳۶ تا ۴۶ سالگی بیشتر است (۱۲-۱۴).

تشخیص

هیچ آزمون اختصاصی برای تشخیص این بیماری وجود ندارد، به همین دلیل حداقل ۷ نوع معیار مختلف برای تشخیص این بیماری شرح داده شده‌اند. در مقایسه‌ای که بین این معیارها انجام شد، معیار یاماگوچی (Yamaguchi criteria) بهترین و حساس‌ترین آن‌ها است. این معیار متشکل از چهار معیار ماژور و پنج معیار مینور است که اگر پنج مورد از این نه معیار وجود داشته باشد که حداقل دوتای آن‌ها ماژور باشد، تشخیص

اتیولوژی

اتیولوژی ASD نامشخص است اما محرک‌های عفونی شامل پاتوژن‌های ویروسی برای این بیماری توصیف شده است (۳-۷). عفونت‌های باکتریایی مانند یرسینا انتروکولیتیکا و مایکوپلاسما پنومونیه به عنوان عوامل مؤثر در ایجاد این بیماری عنوان شده‌اند. البته هیچ اتیولوژی عفونی قطعی برای این بیماری اثبات نشده است (۵ و ۸). عوامل ژنتیک نیز در این بیماری نقش دارند؛ برای مثال HLA-B27، B18، 35، DR2 با این

برای بیمار صدق می‌کند (۲۲-۱۵).

به صورت (Origin Fever of Unknown) FUO تظاهر کند (۲۴).

➤ **راش:** راش‌ها در ASD معمولاً تنه و اندام‌ها را درگیر می‌کنند؛ اما ممکن است در کف دست و پا و صورت نیز یافت شوند. این راش‌ها محو شونده (کمتر از ۲۴ ساعت از زمان پیدایش تا محو شدن)، به رنگ گوشت ماهی سالمون و ماکولار یا ماکولوپولار هستند. این راش‌ها خارش ندارند و تمایل زیادی دارند تا همراه با حملات تب بیمار تظاهر کنند. یکی دیگر از ویژگی‌های این راش‌ها وجود پدیده‌ی Koebner است. در این حالت راش‌های پوستی در مکانی که در معرض تروما و فشار مکانیکی است، ظاهر می‌شود. به همین خاطر برای یافتن این راش‌ها باید جاهایی که در معرض فشار است مانند مکان بستن کمربند و زیر پستان‌ها در خانم‌ها از نظر وجود راش بررسی شود (۲۵).

بیوپسی پوست در بیماری Still غیراختصاصی است ولی در رد تشخیص‌های افتراقی مثل واسکولیت و سندرم Sweet کمک کننده است.

➤ **تظاهرات اسکلتی و عضلانی:** درد مفصل، التهاب مفصل (آرتریت) و درد عضلانی از علائم عمومی ASD هستند. آرتریت در این بیماران در ابتدا ملایم، گذرا و الیگوآرتیکولار (درگیری کمتر از ۴ مفصل) است؛ اما به تدریج و در طی چند ماه به یک درگیری پلی آرتیکولار و تخریب کننده مفصل تبدیل می‌شود (۲۵). مفاصلی که به‌طور معمول درگیر می‌شوند به ترتیب شیوع زانو، مچ دست، مچ پا، آرنج، مفاصل بین انگشتی پروگزیمال و شانه‌ها هستند. مایع مفصلی در این بیماری التهابی و به‌طور میانگین حاوی ۱۳۰۰۰ لکوسیت در هر میکرولیتر است. در بیوپسی، یک سینوویت مزمن همراه با یک تکثیر سلولی خفیف در سینوویم دیده می‌شود (۹ و ۱۷).

درد عضلانی در ASD می‌تواند شدید و حتی گاهی ناتوان کننده باشد و معمولاً با حملات تب همراهی دارد. ضعف عضلانی وجود ندارد اما سطح آلدولاز و کراتین کیناز در سرم می‌تواند کمی بالا باشد (۹).

➤ **فارنژیت:** یک فارنژیت غیر چرکی شدید در

معیار یاماگوچی:

۱. تب حداقل ۳۹ درجه سانتی‌گراد به مدت حداقل یک هفته.
۲. آرتریت یا آرترالژی برای مدت دو هفته یا بیشتر.
۳. راش بدون خارش، ماکولار یا ماکولوپولار که به رنگ ماهی سالمون است و معمولاً روی تنه و اندام‌ها همزمان با وجود تب ظاهر می‌شود.

ماژور

۱. گلو درد
۲. لنف آدنوپاتی
۳. هیپاتومگالی یا اسپنومگالی
۴. آزمایش‌های غیرطبیعی عملکرد کبد به‌ویژه افزایش LDH, AST, ALT
۵. منفی بودن آزمایش‌های RF و ANA

مینور

در ضمن برای تشخیص، سایر بیماری‌ها از جمله عفونت‌ها، بدخیمی‌ها و بقیه‌ی بیماری‌های روماتولوژیک باید کنار گذاشته شود. افزایش حساسیت به برخی داروهای خاص نیز می‌تواند تظاهراتی مشابه ASD داشته باشد (۲۳).

تظاهرات بالینی

➤ **تب:** تب در ASD به صورت حمله‌هایی است که یک یا دو بار در روز رخ می‌دهد. نوسانات دمای بدن در این بیماری می‌تواند شدید و دراماتیک باشد. تا جایی که ممکن است تا ۴ درجه سانتی‌گراد در حدود ۴ ساعت تغییر کند (۱ و ۱۶).

در ۲۰٪ بیماران در فواصل حملات تب بیمار همچنان تب‌دار است (۹). بیماری استیل می‌تواند

ASD شایع است. در یک مطالعه بر ۳۴۱ بیمار حدود ۶۹٪ افراد گلودرد داشتند (۲۶).

فارنژیت می‌تواند با عودهای بیماری همراهی داشته باشد.

➤ **تظاهرات کبدی:** سطح سرمی آمینوترانسفرازها و الکالین فسفاتاز معمولاً افزایش خفیفی دارند (۲۷). ۸ مورد نارسایی کبدی فولمینانت در ASD شرح داده شده است. البته همه این بیماران NSAIDs گرفته بودند (۹ و ۲۸).

➤ **لنف آدنوپاتی و اسپلنومگالی:** در حدود نصف بیماران گره‌های لنفاوی گردنی بزرگ و کمی دردناک هستند. طحال نیز ممکن است در این افراد بزرگ باشد. به همین دلیل و در حضور لکوسیتوز و تب ممکن است ASD با لنفوم اشتباه شود.

➤ **بهبود بیوپسی:** سطح سرمی آمینوترانسفرازها و الکالین فسفاتاز معمولاً افزایش خفیفی دارند (۲۷). ۸ مورد نارسایی کبدی فولمینانت در ASD شرح داده شده است. البته همه این بیماران NSAIDs گرفته بودند (۹ و ۲۸).

➤ **در بیوپسی گره‌های لنفاوی در ASD، هیپرپلازی شدید ایمونوبلاست‌ها در فضای پاراکورتیکال گره یافت می‌شود. این نما با نمای گره‌های لنفاوی در دیگر بیماری‌های التهابی مانند آرتریت روماتوئید، لوپوس و شوگرن متفاوت است (۲۹)؛ اما گاهی با نمای گره در لنفوم مشابهت دارد. برای افتراق این دو، نیاز به انجام مطالعه ی ایمونوهیستوشیمی است که در ASD یک هیپرپلازی پلی کلونال خوش خیم سلول B مشاهده می‌شود (۳۰ و ۳۱).**

➤ **تظاهرات قلبی و ریوی:** پریکاردیت، پلورال افیوژن و ارتشاح ریوی گذرا در ۳۰ تا ۴۰٪ بیماران دیده شده است. این بیماران ممکن است از درد پلورتیک قفسه سینه، سرفه و تنگی نفس خفیف شکایت کنند. با این حال گاهی ممکن است بیماری بافت بینایی شدید ریه رخ دهد. گاهی این بیماری تا سندرم زجر تنفسی حاد نیز پیشرفت می‌کند. میوکاردیت نیز به ندرت ممکن است رخ دهد و سبب ایجاد آریتمی و یا نارسایی قلبی شود (۳۲-۳۶).

یافته‌های آزمایشگاهی

هیچ یک از یافته‌های آزمایشگاهی برای این بیماری اختصاصی نیست، اما حضور آن‌ها در کنار علائم و نشانه‌های بالینی می‌تواند پزشک را در مورد وجود احتمالی ASD راهنمایی کند.

➤ **تظاهرات قلبی و ریوی:** پریکاردیت، پلورال افیوژن و ارتشاح ریوی گذرا در ۳۰ تا ۴۰٪ بیماران دیده شده است. این بیماران ممکن است از درد پلورتیک قفسه سینه، سرفه و تنگی نفس خفیف شکایت کنند. با این حال گاهی ممکن است بیماری بافت بینایی شدید ریه رخ دهد. گاهی این بیماری تا سندرم زجر تنفسی حاد نیز پیشرفت می‌کند. میوکاردیت نیز به ندرت ممکن است رخ دهد و سبب ایجاد آریتمی و یا نارسایی قلبی شود (۳۲-۳۶).

افزایش سطح واکنش دهنده‌های مرحله ی حاد (CRP و ESR) در تقریباً همه ی این بیماران یافت می‌شود. لکوسیتوز با WBC خون محیطی بیش از ۱۵۰۰۰ سلول در میکرولیتر شایع است. سلول‌های غالب در این حالت گرانولیسیت‌ها هستند. وجود باند نشانه ی وجود عفونت است. یک آنمی نرموسیتیک و نرموکرومیک با هموگلوبین کمتر از ۱۰ در درصد زیادی از بیماران یافت می‌شود. ترومبوسیتوز واکنشی نیز ممکن است رخ دهد (۹).

▪ **آزمون‌های عملکرد کبد:** افزایش AST و ALT و لاکتات دهیدروژناز (LDH) در حدود ۷۵٪ این بیماران یافت می‌شود. بیوپسی کبد غیراختصاصی است ولی طیف وسیعی را شامل می‌شود: از تغییرات خفیف تا نکروز فولمینانت (۹)

➤ **تظاهرات هماتولوژیک:** ASD می‌تواند با شماری از بیماری‌های هماتولوژیک همراهی داشته باشد. یکی از این بیماری‌ها سندرم هموفاگوسیتیک واکنشی (Reactive)

و ۲۸). - افزایش هیستوسیت ها (۲۵٪).

- وجود هموفاگوسیتوز (۱۷٪)

یافته‌های رادیولوژیک

یافته‌های کلاسیک در رادیوگرافی، باریک شدن فضاها، مفصلی استخوان‌های میچ دست و مفاصل کارپومتاکارپال است که اروزیو (Erosive) نیست و اغلب به سمت آنکیلوز استخوانی پیشرفت می‌کند (۵۴ و ۵۵). آنکیلوز ستون فقرات گردنی، مفاصل تارسال و DIP خیلی ناشایع هستند. یک عارضه‌ی نادر در ASD تخریب سریع مفصل هیپ و زانو است که نیازمند آرتروپلاستی است.

سیر بالینی بیماری

به صورت یکی از سه حالت زیر است (۵۶ و ۵۷):

۱. **الگوی مونوفازیک:** یک دوره بیماری وجود دارد که کمتر از یک سال طول کشیده و علائم آن کاملاً بهبود می‌یابد.
۲. **الگوی متناوب:** بیمار یک بار یا بیشتر عود بیماری (Flare) را تجربه می‌کند و در فواصل بین عودهای بیماری، بیمار بهبودی کامل را تجربه می‌کند.
۳. **الگوی مزمن:** در این افراد بیماری همواره فعال است و معمولاً با آرتريت تخریب‌کننده همراهی دارد.

عوامل پیشگویی کننده‌ی بیماری مزمن:

تعداد زیادی فاکتور پیش بینی کننده زمان بیماری و پیش آگهی وجود دارد که موارد زیر مهم‌ترین آن‌ها است (۵۹-۵۶):

- وجود پلی آرتريت در اوایل سیر بیماری
- درگیری مفاصل لگن و شانه
- نیاز به درمان با گلوکوکورتیکوئیدها برای مدت بیش از دو سال

درمان

تصمیمات درمان دارویی بستگی به وسعت و شدت درگیری دستگاه‌های مختلف بدن دارد. گزینه‌های اصلی درمان، داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs)، گلوکوکورتیکوئیدها،

■ **فریتین سرم:** در حدود ۷۰٪ بیماران فریتین سرم افزایش یافته است (۵). فریتین یکی از واکنش دهنده‌های فاز حاد است که با فعالیت بیماری رابطه‌ی مستقیم دارد. بنابراین، برای ارزیابی درمان استفاده می‌شود (۴۶-۴۳). فریتین بالای ۳۰۰۰ نانوگرم بر میلی لیتر نیز در ASD گزارش شده و حتی مقادیر بالای ۱۰۰۰۰ نانوگرم بر میلی لیتر نیز دیده شده است (۳۸ و ۴۷). این حالت در عفونت‌های باکتریایی و ویروسی و سندرم‌های فاگوسیتیک نیز دیده می‌شود؛ اما در بقیه‌ی بیماری‌های روماتولوژیک دیده نمی‌شود.

نکته‌ی قابل ذکر دیگر این است که نسبت فریتین گلیکوزیله در این بیماری نسبت به بقیه‌ی بیماری‌های روماتولوژیک پایین است (۴۵ و ۵۰-۴۸). استفاده از سطح سرمی فریتین توتال و گلیکوزیله با هم در تشخیص ASD کمک کننده تر از هر یک به تنهایی می‌باشد. وجود فریتین توتال بالای ۵ برابر نرمال همراه با فرم گلیکوزیله‌ی کمتر از ۲۰٪ برای تشخیص بیماری Still حساسیت ۴۳٪ و اختصاصیت ۹۳٪ دارد (۵۰).

■ **آزمون‌های ایمونولوژیک:** منفی بودن فاکتور روماتوئید (RF) و آنتی بادی ضد هسته‌ای (ANA) یکی از معیارهای مینور ASD است. هر چند ممکن است تیتراژ پایین آن‌ها در حدود ۱۰٪ بیماران ASD وجود داشته باشد (۹).

سطح سرمی IL6, TNF α , interferon gamma به‌طور شایعی در این بیماری بالا است اما این سیتوکین‌ها غیر اختصاصی هستند (۵۱). سطح سرمی IL-18 نیز در ASD افزایش دارد (۵۲).

■ **مطالعه‌ی مغز استخوان:** انجام بیوپسی مغز استخوان به دلیل وجود تب و لکوسیتوز در این بیماری، با شک به عفونت‌های پنهان یا بیماری میلوپرولیفراتیو لازم است (۵۳). یافته‌های به دست آمده در کسانی که ASD دارند به‌صورت زیر است:

- هیپرپلازی گرانوسیت‌ها (نزدیک به ۱۰۰٪)
- هیپرسلولاریتی (۷۵٪)

اعتمادی در مورد Etanercept, Infliximab, Adalimumab گزارش شده است؛ اما شکست در درمان و کاهش اثر آن در طی درمان نیز گزارش شده است (۶۶-۵۹).

Anakinara: این دارو یک آنتاگونیست گیرنده اینترلوکین یک است. داده های حاصل از مطالعات کوچک دلالت بر این موضوع دارد که Anakinara می تواند بیماری را که به گلوکوکورتیکوئید، مهار کننده های TNF و متوتروکسات مقاوم است، کنترل نماید (۶۷-۷۱).

Rituximab: یک آنتی بادی مونوکلونال است که می تواند سلول های B محیطی را کاهش دهد. این دارو در کسانی که به بقیه عوامل بیولوژیک مقاوم اند، استفاده می شود (۷۲).

داروهای ضد روماتیسمی تعدیل کننده بیماری (DMARD): DMARD های زیادی در ASD استفاده می شود که مهم ترین آن ها متوتروکسات و سیکلوسپورین هستند.

متوتروکسات: استفاده زیادی در درمان ASD دارد و به عنوان داروی کمکی برای کاهش دوز استروئید استفاده می شود. حتی در مواردی به عنوان داروی خط اول استفاده می شود (۷۳-۷۵). سیکلوسپورین: شواهد کمی برای تاثیر سیکلوسپورین در درمان ASD وجود دارد. بیشترین استفاده آن در موارد سندرم هموفاگوسیتیک است (۷۶-۷۸).

درمانهای جدید

(TCZ) Tocilizumab: استفاده از داروی TCZ که یک آنتی بادی مونوکلونال بر علیه اینتر لوکین ۶ میباشد، در سالهای اخیر در موارد مقاوم به درمان با داروهای معمول مورد توجه قرار گرفته است. درمان با این دارو منجر به بهبودی سریع و پایدار علائم بالینی و آزمایشگاهی شده است

نتیجه گیری

○ بیماری Still از نظر سیر به سه فرم تک حمله ای، عددهای متناوب و مزمن تقسیم می شود.

○ درمان اولیه بیماری در فرم های خفیف

عوامل بیولوژیک و داروهای ضد روماتیسمی تعدیل کننده بیماری (DMARD) هستند. سالیسیلات ها که در گذشته به عنوان درمان اصلی بیماری Juvenile Idiopathic Arthritis استفاده می شده است. اکنون به دلیل عارضه به ندرت در درمان این بیماری و ASD کاربرد دارد.

به عنوان یک رویکرد کلی، ابتدا درمان را با NSAID ها آغاز می کنیم و سپس در صورت عدم پاسخ مناسب، از گلوکوکورتیکوئید و بعد از آن از عوامل بیولوژیک استفاده می کنیم. اگر بیماری شدید باشد از همان ابتدا گلوکوکورتیکوئید در صورت پاسخ نامناسب، عوامل بیولوژیک برای بیمار در نظر گرفته می شود.

NSAID: افراد با بیماری نسبتاً خفیف ممکن است به درمان با NSAID ها پاسخ دهند (۵۶). ایپوبروفن (۸۰۰ میلی گرم ۴ بار در روز) یا ناپروکسن (۵۰۰ میلی گرم ۲ بار در روز) معمولاً اولین انتخاب ها هستند. نگرانی هایی در مورد احتمال ایجاد سندرم هموفاگوسیتیک در اثر مصرف NSAID وجود دارد (۱ و ۵۶).

این بیماری، از بیماری زمینه ای به سختی افتراق داده می شود، مانیتور کردن آزمایش کامل خون و اندازه گیری آنزیم های آلانین و آسپارات آمینوترانسفرازها از قبل از درمان آن پیشنهاد می شود.

گلوکوکورتیکوئید: اکثر بیماران ASD به درمان با گلوکوکورتیکوئید ها نیاز دارند و بیمارانی که تب های شدید، آرتریت های ناتوان کننده و درگیری اندام های داخلی بدن را دارند، باید از ابتدا با گلوکوکورتیکوئید تحت درمان قرار گیرد (۵۷). دوز معمول پردنیزولون مصرفی در این بیماران ۰/۵ تا ۱ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن است. گاهی ممکن است به دلیل وجود درگیری کبدی شدید، تامپوناد قلبی یا DIC نیاز به درمان با پالس متیل پردنیزولون ۱۰۰۰ میلی گرم روزانه سه روز متوالی باشند (۵۸).

عوامل بیولوژیک: مهار کننده های TNF، anakinara, rituximab در درمان ASD کاربرد دارند.

مهار کننده های TNF: یافته های قابل

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; 54:587-90.

13. Uson J, Peña JM, del Arco A, Barbado FJ, Vazquez JJ. Still's disease in a 72-year-old man. *J Rheumatol* 1993;20:1608-9.

14. Steffe LA, Cooke CL. Still's disease in a 70-year-old woman. *JAMA* 1983;249:2062-3.

15. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992; 19:424-30.

16. Calabro JJ, Marchesano JM. Fever associated with juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1967; 276:11-8.

17. 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;17:39-57.

18. Cush JJ, Medsger TA Jr, Christy WC, Herbert DC, Cooperstein LA. Adult-onset Still's disease. Clinical course and outcome. *Arthritis Rheum* 1987;30:186-94.

19. Goldman JA, Beard MR, Casey HL. Acute febrile juvenile rheumatoid arthritis in adults: cause of polyarthritis and fever. *South Med J* 1980; 73:555-63.

20. Kahn, MF, Delaire, M. Maladie de Still de l'adulte. In: Kahn, MF, et al. eds, *Les maladies systemiques*. Paris: Flammarion; 1991: 231-8.

21. Fautrel B, Zing E, Golmard JL, Le Moel G, Bissery A, Rioux C, et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:194-200.

22. Masson C, Le Loet X, Liote F, Dubost JJ, Boissier MC, Perroux-Goumy L, et al. Comparative study of 6 types of criteria in adult Still's disease. *J Rheumatol* 1996;23:495-7.

23. Ben m'rad M, Leclerc-Mercier S, Blanche P, Franck N, Rozenberg F, Fulla Y, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome: clinical and biologic disease patterns in 24 patients. *Medicine (Baltimore)* 2009;88:131-40.

24. Mert A, Ozaras R, Tabak F, Bilir M, Ozturk R, Ozdogan H, et al. Fever of unknown origin: a review of 20 patients with adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol* 2003;22:89-93.

25. Elkon KB, Hughes GR, Bywaters EG, Ryan PF, Inman RD, Bowley NB, et al. Adult-onset Still's disease. Twenty-year followup and further studies of patients with active disease. *Arthritis Rheum* 1982; 25:647-54.

26. Nguyen KH, Weisman MH. Severe sore throat as a presenting symptom of adult onset Still's disease: a case series and review of the literature. *J Rheumatol* 1997;24:592-7.

27. Esdaile JM, Tannenbaum H, Lough J,

شامل NSAIDs (بروفن یا ناپروکسن) است.

○ هرچند اکثر موارد ناگزیر از تجویز گلوکوکورتیکوئید با دوز ۱-۰/۵ میلی گرم هستیم.

○ در مواردی که ارگان حیاتی درگیر باشد از پالس متیل پردنیزولون استفاده می‌شود.

○ در موارد مقاوم استفاده از درمان‌های بیولوژیک شامل مهارکننده های TNF و Anakinra و Tocilizumab توصیه می‌شود.

○ بیشترین DMARD استفاده شده در درمان ASD متوترکسات و سیلکوسیورین است.

منابع

1. Still GF. On a form of chronic joint disease in children. *Med Chir Trans* 1897;80:47-60. (Reprinted in: *Arch Dis Child* 1941;16:156).

2. Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 1971;30:121-33.

3. Huang SH, DeCoteau WE. Adult-onset Still's disease: an unusual presentation of rubella infection. *Can Med Assoc J* 1980;122:1275-6.

4. Wouters JM, van der Veen J, van de Putte LB, de Rooij DJ. Adult onset Still's disease and viral infections. *Ann Rheum Dis* 1988;47:764-7.

5. Ohta A, Yamaguchi M, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima H, Kashiwagi H, et al. Adult Still's disease: a multicenter survey of Japanese patients. *J Rheumatol* 1990;17:1058-63.

6. Pouchot J, Ouakil H, Debin ML, Vinceneux P. Adult Still's disease associated with acute human parvovirus B19 infection. *Lancet* 1993;341:1280-1.

7. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2006;65:564-72.

8. Colebunders R, Stevens WJ, Vanagt E, Snoeck J. Adult Still's disease caused by *Yersinia enterocolitica* infection. *Arch Intern Med* 1984;144:1880-2.

9. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, Carette S, Décarry F, Salusinsky-Sternbach M, et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991;70:118-36.

10. Sampalis JS, Medsger TA Jr, Fries JF, Yeadon C, Sénécal JL, Myhal D, et al. Risk factors for adult Still's disease. *J Rheumatol* 1996;23:2049-54.

11. Kahn MF. Adult Still's disease. Still many issues unresolved. *J Rheumatol* 1996; 23:2015-6.

12. Magadur-Joly G, Billaud E, Barrier JH,

syndrome/thrombotic thrombocytopenic purpura (HUS/TTP) complicating adult Still's disease: remission induced with intravenous immunoglobulin G. *J Nephrol* 1997;10:253-7.

42. Perez MG, Rodwig FR Jr. Chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura in adult onset Still's disease. *South Med J* 2003; 96:46-9.

43. Rogers J, Lacroix L, Durmowitz G, Kasschau K, Andriotakis J, Bridges KR. The role of cytokines in the regulation of ferritin expression. *Adv Exp Med Biol* 1994;356:127-32.

44. Schwarz-Eywill M, Heilig B, Bauer H, Bauer H, Breitbart A, Pezzutto A. Evaluation of serum ferritin as a marker for adult Still's disease activity. *Ann Rheum Dis* 1992;51:683-5.

45. Van Reeth C, Le Moel G, Lasne Y, Revenant MC, Agneray J, Kahn MF, et al. Serum ferritin and isoferritins are tools for diagnosis of active adult Still's disease. *J Rheumatol* 1994;21:890-5.

46. Akritidis N, Giannakakis I, Giouglis T. Ferritin 6 and response to treatment in patients with Adult Still's disease. *J Rheumatol* 1996;23:201-2.

47. Kumakura S, Ishikura H, Munemasa S, Adachi T, Murakawa Y, Kobayashi S. Adult onset Still's disease associated hemophagocytosis. *J Rheumatol* 1997;24:1645-8.

48. Hamidou MA, Denis M, Barbarot S, Boutoille D, Belizna C, Le Moël G. Usefulness of glycosylated ferritin in atypical presentations of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2004;63:605.

49. Vignes S, Le Moël G, Fautrel B, Wechsler B, Godeau P, Piette JC. Percentage of glycosylated serum ferritin remains low throughout the course of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:347-50.

50. Fautrel B, Le Moël G, Saint-Marcoux B, Taupin P, Vignes S, Rozenberg S, et al. Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2001;28:322-9.

51. Hoshino T, Ohta A, Yang D, Kawamoto M, Kikuchi M, Inoue Y, et al. Elevated serum interleukin 6, interferon-gamma, and tumor necrosis factor-alpha levels in patients with adult Still's disease. *J Rheumatol* 1998;25:396-8.

52. Kawashima M, Yamamura M, Taniai M, Yamauchi H, Tanimoto T, Kurimoto 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;44:550-60.

53. Min JK, Cho CS, Kim HY, Oh EJ. Bone marrow findings in patients with adult Still's disease. *Scand J Rheumatol* 2003;32:119-21.

54. Medsger TA Jr, Christy WC. Carpal arthritis with ankylosis in late onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 1976;19:232-42.

55. Björkengren AG, Pathria MN, Sartoris DJ, Terkeltaub R, Esdaile JM, Weisman M, et al.

Hawkins D. Hepatic abnormalities in adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 1979;6:673-9.

28. Dino O, Provenzano G, Giannuoli G, Sciarrino E, Pouyet M, Pagliaro L. Fulminant hepatic failure in adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 1996;23:784-5.

29. Valente RM, Banks PM, Conn DL. Characterization of lymph node histology in adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 1989;16:349-54.

30. Quaini F, Manganelli P, Pileri S, Magnani G, Ferrari C, Delsignore R, et al. Immunohistological characterization of lymph nodes in two cases of adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 1991;18:1418-23.

31. Trotta F, Dovigo L, Scapoli G, Cavazzini L, Castoldi G. Immunoblastic malignant lymphoma in adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 1993;20:1788-92.

32. Van Hoeyweghen RJ, De Clerck LS, Van Offel JF, Stevens WJ. Interstitial lung disease and adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol* 1993;12:418-21.

33. Cheema GS, Quismorio FP Jr. Pulmonary involvement in adult-onset Still's disease. *Curr Opin Pulm Med* 1999;5:305-9.

34. Suleiman M, Wolfowitz E, Boulman N, Levy Y. Adult onset Still's disease as a cause of ARDS and acute respiratory failure. *Scand J Rheumatol* 2002;31:181-3.

35. Manganelli P, Fietta P, Zuccoli P. Adult-onset Still's disease with respiratory distress syndrome, polyserositis and disseminated intravascular coagulation: a case with a fatal outcome. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:139.

36. Drouot MH, Hachulla E, Flipo RM, Haltron PY, Houvenagel E, Gossel D, et al. [Cardiac complication of adult-onset Still's disease: from pericarditis to tamponade, sometimes a manifestation of the disease]. *Rev Med Interne* 1993;14:1017-25.

37. Arlet JB, Le TH, Marinho A, Amoura Z, Wechsler B, Papo T, et al. Reactive haemophagocytic syndrome in adult-onset Still's disease: a report of six patients and a review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1596-601.

38. Coffernils M, Soupart A, Pradier O, Feremans W, Nève P, Decaux G. Hyperferritinemia in adult onset Still's disease and the hemophagocytic syndrome. *J Rheumatol* 1992;19:1425-7.

39. Chung JW, Suh YJ, Song HJ, Choi JH, Park HS, Cho SR, et al. Pure red cell aplasia and adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol* 2004;23:368-70.

40. Boki KA, Tsirantonaki MJ, Markakis K, Moutsopoulos HM. Thrombotic thrombocytopenic purpura in adult Still's disease. *J Rheumatol* 1996;23:385-7.

41. Diamond JR. Hemolytic uremic

Tumour necrosis factor alpha blocking agents in refractory adult Still's disease: an observational study of 20 cases. *Ann Rheum Dis* 2005;64:262-6.

67. Fitzgerald AA, Leclercq SA, Yan A, Homik JE, Dinarello CA. Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 2005;52:1794-803.

68. Kallioliadis GD, Georgiou PE, Antonopoulos IA, Andonopoulos AP, Lioussis SN. Anakinra treatment in patients with adult-onset Still's disease is fast, effective, safe and steroid sparing: experience from an uncontrolled trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:842-3.

69. 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;37:189-97.

70. Vasques Godinho FM, Parreira Santos MJ, Canas da Silva J. Refractory adult onset Still's disease successfully treated with anakinra. *Ann Rheum Dis* 2005;64:647-8.

71. Lequerré T, Quartier P, Rosellini D, Alaoui F, De Bandt M, Mejjad O, et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis* 2008;67:302-8.

72. Ahmadi-Simab K, Lamprecht P, Jankowiak C, Gross WL. Successful treatment of refractory adult onset Still's disease with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1117-8.

73. 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;26:373-8.

74. Kraus A, Alarcón-Segovia D. Fever in adult onset Still's disease. Response to methotrexate. *J Rheumatol* 1991;18:918-20.

75. Fujii T, Akizuki M, Kameda H, Matsumura M, Hirakata M, Yoshida T, et al. Methotrexate treatment in patients with adult onset Still's disease--retrospective study of 13 Japanese cases. *Ann Rheum Dis* 1997;56:144-8.

76. Shojania K, Chalmers A, Rangno K. Cyclosporin A in the treatment of adult Still's

Carpal alterations in adult-onset Still disease, juvenile chronic arthritis, and adult-onset rheumatoid arthritis: comparative study. *Radiology* 1987;165:545-8.

56. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, Carette S, Décarry F, Salusinsky-Sternbach M, et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991;70:118-36.

57. Klippel JH, Dieppe PA. Adult Still's disease. In: *Rheumatology*. London: Mosby; 1998. p.5.22.1.

58. Wouters JM, van de Putte LB. Adult-onset Still's disease; clinical and laboratory features, treatment and progress of 45 cases. *Q J Med* 1986;61:1055-65.

59. Cavagna L, Caporali R, Epis O, Bobbio-Pallavicini F, Montecucco C. Infliximab in the treatment of adult Still's disease refractory to conventional therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:329-32.

60. Caramaschi P, Biasi D, Carletto A, Bambara LM. A case of adult onset Still's disease treated with infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:113.

61. Benucci M, Li GF, Del Rosso A, Manfredi M. Adalimumab (anti-TNF-alpha) therapy to improve the clinical course of adult-onset Still's disease: the first case report. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:733.

62. Aarntzen EH, van Riel PL, Barrera P. Refractory adult onset Still's disease and hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclo-oxygenase-2 inhibitors: are biological agents the solution? *Ann Rheum Dis* 2005;64:1523-4.

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

64. Kraetsch HG, Antoni C, Kalden JR, Manger B. Successful treatment of a small cohort of patients with adult onset of Still's disease with infliximab: first experiences. *Ann Rheum Dis* 2001;60 Suppl 3:iii55-7.

65. Kokkinos A, Iliopoulos A, Greka P, Efthymiou A, Katsilambros N, Sfikakis PP. Successful treatment of refractory adult-onset Still's disease with infliximab. A prospective, non-comparative series of four patients. *Clin Rheumatol* 2004;23:45-9.

66. Fautrel B, Sibilia J, Mariette X, Combe B; Club Rhumatismes et Inflammation.

disease. *J Rheumatol* 1995;22:1391-2.

77. Omagari K, Matsunaga Y, Yamashita H, Nishiyama H, Hazama H, Oda H, et al. Successful treatment with cyclosporin in adult-onset Still disease manifesting as acute hepatitis with marked hyperferritinemia. *Am J Med Sci* 2003;326:148-51.

78. Marchesoni A, Ceravolo GP, Battafarano N, Rossetti A, Tosi S, Fantini F. Cyclosporin A in the treatment of adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 1997;24:15827.

79. Ortiz-Sanjuán F, Blanco R, Calvo-Rio V, Narvaez J, Rubio Romero E, Olivé A, et al. Efficacy of tocilizumab in conventional treatment-refractory adult-onset Still's disease: multicenter retrospective open-label study of thirty-four patients. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1659-65.

Adult Still's disease (ASD)

***Mozhdeh Zabihyeganeh**, MD. Associate Professor of Rheumatology, Bone and Joint Reconstruction Research center, Shafa Orthopedic Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (*Corresponding author). mozhdehzabihi@gmail.com

Abstract

Adult Still's Disease (ASD) is an uncommon systemic inflammatory disorder of unknown etiology and pathogenesis characterized by high quotidian fever accompanied by systemic manifestations. There is no single diagnostic test for AOSD; diagnosis is often clinical, and it is always necessary to exclude common disease mimics such as infections, malignancies and other rheumatic diseases. Ferritin and glycosylated ferritin are useful adjuncts to aid in the diagnosis of ASD. Treatment aims at both minimizing inflammation and halting disease progression. Non-steroidal anti-inflammatory drugs have limited efficacy; so glucocorticoids in conjunction with disease-modifying antirheumatic drugs such as methotrexate are also used. Novel therapeutic approaches such as anti-tumor necrosis factor blockade, interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 inhibitors and monoclonal antibodies are promising.

Keywords: Adult Still's disease, systemic inflammatory disorder.