



disponibile su [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



journal homepage: [www.elsevier.com/locate/itjm](http://www.elsevier.com/locate/itjm)



## CASO CLINICO

# Malattia di Still nell'adulto, la più internistica delle patologie reumatiche: concetti attuali e nostra esperienza con sei pazienti

*Adult-onset Still's disease, the most internistic of the rheumatic diseases: current concepts and a report of six cases*

Roberto Boni, Pier G. Rabitti\*

UOC Medicina Interna 1 (Direttore: dott. Pier Giorgio Rabitti), AORN "A. Cardarelli", Napoli

Ricevuto il 24 novembre 2009; accettato il 27 aprile 2010  
disponibile online il 2 ottobre 2010

### KEYWORDS

Adult-onset Still's disease;  
Fever of unknown origin;  
Ferritin;  
Macrophage activation syndrome.

**Summary** Adult-onset Still's disease (AOSD) is a rare systemic inflammatory disorder of unknown origin. It is characterized by spiking fever, evanescent rash, arthralgia/arthritis, and leukocytosis. The differential diagnosis includes a number of other conditions, and management is complicated by the lack of course predictors and the risks associated with complications and treatments. This report examines recent advances in our understanding of adult-onset Still's disease (pathogenesis, diagnosis, complications, treatment). Current research in this field is focused on the significance of serum ferritin in AOSD, mechanisms underlying the hemophagocytic syndrome, and use of biologic therapies in patients who are refractory to conventional treatment. Six cases of AOSD diagnosed by our staff between 2002 and 2009 are also analyzed and compared with other cases reported in the literature. This analysis showed that Still's rash and serum ferritin levels were not essential elements for diagnosis. In addition, the course of the disease showed little relation to the severity / characteristics of the presenting picture, but the evolution worsened with the age of the patient at diagnosis.

© 2010 Elsevier Srl. All rights reserved.

## Introduzione

È del 1896 la prima descrizione di questo "morbo" nei bambini da parte di Sir George Frederic Still [1], padre della pediatria inglese; negli anni Quaranta del secolo scorso

Wissler [2] e Fanconi [3] descrissero separatamente un'analogia sindrome negli adolescenti, ma è solo nel 1971, con Bywaters [4], che si incomincia a parlare di malattia di Still nell'adulto. Attualmente la *Systemic onset Juvenile Idiopathic Arthritis* (SoJIA) viene nosologicamente distinta dalla

\* Corrispondenza: UOC Medicina Interna 1, AORN "A. Cardarelli", via A. Cardarelli 9 - 80128 Napoli.  
E-mail: [boni.marob@tin.it](mailto:boni.marob@tin.it) (P.G. Rabitti).

*Adult Onset Still's Disease* (AOSD), pur non presentando differenze significative [5].

La AOSD è una rara malattia infiammatoria sistemica a eziologia sconosciuta, caratterizzata da febbre alta, artralgie/artriti prevalenti alle grandi articolazioni e rash. La complessità e la proteiformità del quadro clinico, specie nelle fasi iniziali, ne rendono problematica la diagnosi, che viene infatti posta con un ritardo medio di 12 mesi (2-86 mesi) dall'esordio dei sintomi [6].

La prevalenza è di 10 casi/milione di abitanti, l'incidenza di 1-3 casi/anno/milione di abitanti; non ha preferenza di sesso e colpisce prevalentemente la terza e la quarta decade di vita [7].

Rappresenta il 5,7% delle febbri di origine sconosciuta [8].

## Come riconoscere la malattia

La diagnosi è ancora oggi squisitamente clinica, in mancanza di segni, sintomi e reperti strumentali specifici o patogenomnici.

I sintomi cardine dell'AOSD sono [9–11] (*tabella 1*):

- febbre (picco serale o doppio picco quotidiano oltre 39 °C per molti giorni consecutivi);
- artralgie e/o mialgie;
- artriti (monoartriti in un terzo dei casi o più spesso poliartriti; le articolazioni maggiormente colpite sono polsi, ginocchia e anche);
- rash di Still (esantema rosa o color salmone localizzato al tronco e alla radice degli arti, non pruriginoso, che compare per non più di un paio d'ore all'acme febbrile);
- faringodinia;
- linfadenomegalia superficiale e/o profonda;
- splenomegalia;
- epatomegalia;
- sierositi pleuriche e più raramente pericardiche.

In un quinto dei casi è presente dolore addominale, attribuibile a flogosi peritoneale, linfadenomegalia mesenterica o ileo adinamico, con il rischio di ricorrere finanche a laparotomie esplorative.

**Tabella 1** Manifestazioni cliniche dell'AOSD.

Sintomi	%
Febbre "spiking" > 39 °C	100
Artralgie	90
Rash di Still	85
Faringodinia	75
Artriti	65
Linfadenomegalia	60
Mialgie	60
Versamento pleurico	60
Splenomegalia	50
Epatomegalia	30
Dolore addominale	20
Versamento pericardico	5

**Tabella 2** Risultati degli esami di laboratorio nell'AOSD.

Anomalie riscontrate	%
Assenza del fattore reumatoide	100
Aumento di VES e PCR	100
Leucocitosi neutrofila	90
Assenza degli ANA	80
Iperferritinemia	80
Ipoalbuminemia	80
Aumento degli enzimi epatici	70
• Ipertransaminasemia lieve	65
• Ipertransaminasemia severa	12
• Colestasi (gammaGT, AlPh)	65
• LDH	35
Anemia	60
Trombocitosi	60

L'aiuto del laboratorio è molto scarso (*tabella 2*). Il pattern usuale è infatti caratterizzato da leucocitosi neutrofila di rado elevata, da una marcata spinta flogistica aspecifica, spesso da un aumento degli enzimi epatici di citolisi e/o di colestasi [12,13] e dall'assenza di autoanticorpi.

Liquido e biopsia sinoviali evidenziano un quadro flogistico aspecifico, di scarsa utilità nel percorso diagnostico; altrettanto dicasi per l'istologia epatica.

Sulla base di questo quadro clinico risulta evidente che quella di AOSD è una diagnosi di esclusione. Vanno considerate in diagnosi differenziale numerose patologie:

- infezioni (*Cytomegalovirus*, mononucleosi, HIV, TBC, tifo, ehrlichiosi, Lyme, endocardite, ascessi profondi);
- neoplasie (linfomi, leucemie, alcuni cancri, sindromi paraneoplastiche);
- connettiviti (artrite reumatoide, lupus, polimiosite, panarterite nodosa e vasculiti sistemiche).

In realtà esistono quadri clinici estremamente complessi (simil-linfomatoso [14], simil-endocarditico [15], oligosintomatico ecc.), che spesso rendono inevitabili indagini diagnostiche invasive o trattamenti antibiotici empirici o cortisonici *ex juvantibus*.

Soltanto *dopo* un così complesso iter diagnostico, che a nostro parere può essere condotto a buon fine solo in ambiente internistico/reumatologico, è possibile applicare uno score diagnostico. Il più specifico (92%) e sensibile (96%) è quello proposto da Yamaguchi et al. nel 1992 [16], che prevede 4 criteri maggiori e 5 minori (*tabella 3*): per la diagnosi di AOSD è necessaria la presenza di almeno 5 criteri, di cui almeno 2 maggiori.

## Iperferritinemia

La ferritina sierica è espressione indiretta dei depositi marziali. Negli stati infiammatori viene stimolata, prevalentemente dalla IL-6, la sintesi epatica di epcidina, che a sua volta inibisce la ferroportina, con conseguente sequestro del ferro a livello enterocitico e macrofagico. Il risultato è l'anemia da disordine cronico con secondaria iperferritinemia. In tali condizioni la ferritina sierica assume significato di

**Tabella 3** Criteri per la diagnosi di AOSD secondo Yamaguchi et al.: occorrono 5 criteri, di cui almeno 2 maggiori.

Criteri maggiori	Criteri minori
Febbre > 39 °C > 1 settimana	Faringodinia
Artralgie/artriti > 2 settimane	Linfoadenomegalia
Rash tipico	Splenomegalia
Leucocitosi	Ipertransaminasemia
	Fattore reumatoide e ANA assenti

Fonte: Yamaguchi M, et al. J Rheumatol 1992;19(3):424–30.

reattante di fase acuta. La vistosa iperferritinemia in corso di AOSD ha indotto alcuni autori a considerarla un segno patognomonico [17–22].

È noto da tempo [17] che nell'80% circa dei casi di AOSD la ferritinemia può raggiungere livelli elevatissimi (3.000 ng/mL e superiori). Solo da pochi anni si sa, invece, che nell'AOSD l'isoforma glicosilata della ferritina è particolarmente bassa (< 20%) [18]; a tal proposito giova ricordare che nei soggetti normali la ferritina glicosilata oscilla tra il 50 e l'80%, mentre nelle patologie infiammatorie "ordinarie" scende al 20-50%.

Molte sono le teorie che hanno tentato di spiegare un tale abnorme comportamento della ferritina: dalla necrosi epatocitaria alla risposta di fase acuta indotta da IL-1, IL-6 e TNF-alfa [19], alla ridotta clearance dal plasma dell'isoforma non glicosilata da parte del sistema istiocitario [20]. È molto probabile che il forte stress flogistico dell'AOSD induca l'enzima eme-ossigenasi 1 a livello macrofagico ed endoteliale, con liberazione di ferro e sintesi di ferritina [21].

Fautrel ha cercato di integrare i criteri di Yamaguchi et al. con il dosaggio della ferritina totale e glicosilata, ma il nuovo criterio si è rivelato poco sensibile: specificità dell'83,2% e sensibilità del 70,5% per ferritina totale oltre il limite e glicosilata < 20%; specificità del 92,9% e sensibilità del 43,2% per ferritina totale X5 e glicosilata < 20% [18]. Tuttavia "determination of the total and glycosilated ferritin levels, although non pathognomonic, can help in diagnosis" [22]. La ferritina resta comunque un utile marker di attività di malattia.

## Decorso di malattia

Il decorso clinico dell'AOSD è estremamente variabile, influenzato dall'aggressività della malattia, dalla reazione immunoflogistica del paziente e dalla risposta alle terapie.

Sostanzialmente esistono tre modalità di decorso [10]:

- monociclico (20% dei casi): singolo flare con regressione in pochi mesi;
- policiclico (30-50% dei casi): nuove riacutizzazioni anche dopo anni;
- cronico (30-50% dei casi): continui flare con necessità di lunghi trattamenti; sono possibili forme *sistemiche*, in cui prevale la febbre, e forme *articolari*, con progressiva distruzione delle articolazioni interessate in circa un terzo dei pazienti.

Si è tentato di individuare eventuali predictor clinici di decorso cronico: sviluppo precoce di poliartrite, coinvolgimento di spalle e anche, steroidodipendenza per più di 2 anni, precedente episodio infantile, presenza del rash di Still, IL-8 sierica [23] ecc.; nessuno di questi indicatori prognostici, tuttavia, si è rivelato attendibile.

Recenti studi attribuirebbero all'assetto genetico la variabilità del decorso clinico: alcuni alleli HLA-DRB1 [24] e il genotipo -607/AA del promoter della IL-18 [25] correlano con l'AOSD più benevola a decorso monociclico; alcuni genotipi del recettore Fc-gamma correlano invece con la forma articolare cronica [26].

## Ipotesi eziopatogenetiche

La causa dell'AOSD è sconosciuta. Molto probabilmente si tratta di una reazione eccessiva dell'organismo a un ignoto agente scatenante (tossine alimentari, farmaci, batteri, virus?) [27–30]. L'abnormità della reazione ha indotto alcuni autori a inserire l'AOSD tra le sindromi autoinfiammatorie, caratterizzate da disfunzione del sistema immune innato [31].

L'AOSD, analogamente alla SoJIA, condivide alcuni meccanismi patogenetici con la più temibile delle sue complicanze, la sindrome da attivazione macrofagica (MAS), altrimenti nota come linfoistocitosi emofagocitica (HLH) secondaria o reattiva [32]. Base comune alle due sindromi, che secondo alcuni autori costituiscono due aspetti di una stessa patologia, è la depressa funzione dei linfociti NK e T citotossici: nel caso dell'AOSD ciò scatena una reazione linfocitaria prevalentemente Th1 con la conseguente tempesta citochinica che dà origine alle varie manifestazioni cliniche della sindrome [33]; sono coinvolte numerose citochine proinfiammatorie, tra cui sICAM-1, sIL-2R, MIF, IL-6 e soprattutto IL-18, il cui livello sierico correla con l'attività di malattia, l'iperferritinemia e la citolisi epatica [34,35]. Nel caso della MAS/HLH si verifica invece un'incontrollata attivazione e proliferazione dei macrofagi con invasione di midollo osseo, fegato, milza ecc. [32].

Inoltre l'immunodepressione farmacologica secondaria alla terapia può slantizzare agenti virali e riattivare il circolo perverso che conduce all'AOSD e/o alla MAS/HLH [36].

## Opzioni terapeutiche

In letteratura viene riportato che i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) risolvono da soli la sintomatologia nel 20% dei casi. È esperienza comune, tuttavia, che il trattamento di scelta dell'AOSD sia quello corticosteroideo: 0,5-1 mg/kg/die in attacco e < 10 mg/die in mantenimento. Nei non responder agli steroidi si ricorre al metotrexato (7,5-20 mg/settimana), alla ciclosporina (2,5-5 mg/kg/die) o alle immunoglobuline per via endovenosa [37]. Esperienze limitate a pochi casi riguardano idrossiclorochina, azatioprina, penicillamina, ciclofosfamide, talidomide, leflunomide, tacrolimus [38]. Sulfasalazina e sali d'oro sono stati eliminati dall'armamentario terapeutico dell'AOSD, in quanto ritenuti responsabili di alcuni casi di MAS/HLH [39,40]. Il trapianto di cellule staminali (CD34-selected ABMT) si è rivelato utile in qualche caso, ma non è esente da rischi in quanto può anch'esso favorire la MAS/HLH [41].

Nelle forme multirefrattarie sono stati usati con successo i biologici: meno incisivi gli anti-TNF-alfa (infliximab ed etanercept) [42], risolutivi gli anti-IL-1 (anakinra) [43] e gli anti-IL-6 (tocilizumab) [44]. Qualche esperienza positiva è stata riportata anche con l'anti-CD20 rituximab e l'anti-IL-1 long acting rilonacept [45]. È probabile che la diffusione dei biologici aiuterà anche a far luce sull'eziopatogenesi dell'AOSD.

## Complicanze

Le possibili complicanze dell'AOSD sono numerosissime e temibili, ma per fortuna molto rare. Possono interessare praticamente tutti gli organi: infezioni opportunistiche, linfomi non Hodgkin, polmonite interstiziale, ipertensione polmonare, empiema pleurico, miocardite, tamponamento cardiaco, amiloidosi renale, glomerulopatia collassante, megacolon tossico, ipotiroidismo, polineuropatie ecc.

Le complicanze più gravi e potenzialmente mortali – interessamento del sistema nervoso centrale, epatite acuta severa, pancitopenia da emofagocitosi, coagulopatia da consumo, sindrome da distress respiratorio dell'adulto e deficit multiorgano – alla luce delle attuali conoscenze vengono perlopiù considerate espressione della MAS/HLH [46,47].

Si tratta di un'istiocitosi di classe II che può essere ereditaria o conseguire a infezioni, neoplasie, connettiviti e stati di immunodepressione. Riconoscerla in corso di AOSD è arduo, in quanto può simulare una riacutizzazione o una sepsi; il viraggio da leucocitosi e/o trombocitosi a pancitopenia è un campanello d'allarme empirico [48,49].

Nel 2004 un gruppo di studio di esperti della Histiocyte Society ha stilato gli 8 criteri diagnostici (HLH-2004) per la MAS/HLH (tabella 4): ne occorrono almeno 5 per la diagnosi [50]. Anche in questa condizione si riscontra un basso valore di ferritina glicosilata [51].

La MAS/HLH è solitamente una sindrome gravissima a prognosi incerta, tuttavia in letteratura vengono presentati tentativi terapeutici di discreta efficacia, anche se non confortati da ampie casistiche: boli di metilprednisolone, ciclosporina, etoposide, immunoglobuline per via endovenosa, anti-TNF-alfa, plasmateresi, trapianto di cellule staminali [48].

**Tabella 4** Criteri HLH-2004 per la diagnosi di MAS/HLH: occorrono almeno 5 criteri su 8.

1. Febbre
2. Splenomegalia
3. Duplice citopenia
4. Ipertrigliceridemia e/o ipofibrinogenemia
5. Emofagocitosi
6. Bassa/assente attività dei linfociti NK
7. Iperferritinemia > 500 ng/mL
8. Aumentati livelli di CD25 solubile (sIL-2R)

Fonte: Henter JI, et al. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48(2):124–31.

## Casistica

Nel periodo 2002-2009 abbiamo osservato 6 pazienti, età media 41 anni (range 18-59 anni), rapporto maschi/femmine 2:1. Per la diagnosi è stato utilizzato lo score di Yamaguchi et al. (YS). Tutti i pazienti sono stati trattati con prednisone 1 mg/kg/die in attacco.

- Caso 1: maschio, 18 anni, YS 4 + 3, decorso monociclico, remissione completa e sospensione del trattamento dopo un anno.
- Caso 2: maschio, 59 anni, YS 3 + 3, quadro clinico simil-endocarditico, decorso policiclico, in fase di remissione, comparsa di epatite acuta risolta con aumento del dosaggio di cortisonico, exitus presso altro ospedale per MAS/HLH.
- Caso 3: maschio, 54 anni, YS 3 + 2 + versamento pleurico, decorso cronico, evoluzione in coxartrite distruttiva, mantenimento con 7,5 mg/die a 4 anni dalla diagnosi.
- Caso 4: femmina, 48 anni, YS 2 + 3 + versamento pleuro-pericardico, quadro clinico simil-linfomatoso, decorso monociclico; è in corso svezamento cortisonico.
- Caso 5: femmina, 51 anni, YS 3 + 3, drop-out dopo remissione.
- Caso 6: maschio, 25 anni, YS 3 + 3, drop-out dopo remissione.

Il quadro clinico dei nostri pazienti rispecchia quello delle casistiche presenti in letteratura, salvo che per un minor riscontro del rash di Still (16% vs 85%) e dell'iperferritinemia (33% vs 80%). La minore osservazione del rash potrebbe essere associata alla tipica evanescenza e fugacità di tale sintomo, che comunque, contrariamente a quanto sostenuto da alcuni autori [23], ci è sembrato privo di valore prognostico. Per quanto riguarda il peso da attribuire alla ferritinemia, concordiamo con quanti ritengono prematura l'aggiunta dei criteri di Fautrel al classico score di Yamaguchi.

L'evoluzione della malattia ci è sembrata indipendente dal quadro clinico iniziale e tanto peggiore quanto maggiore è l'età di insorgenza, dato, quest'ultimo, sino a oggi assente in letteratura.

Nel corso dello screening diagnostico non è stato possibile evitare indagini invasive come mieloaspirato (casi 1, 2, 4) e laparoscopia (caso 4); inoltre, tutti i pazienti hanno "subito" un trattamento antibiotico empirico.

Il prednisone si è rivelato efficace, ma a un dosaggio non inferiore a 1 mg/kg/die in attacco e a 7,5 mg/die in mantenimento; la cautela nel tapering è cruciale, onde evitare riprese della sintomatologia e prolungamento della degenza.

I FANS, infine, si sono mostrati del tutto inefficaci.

Gli autori dichiarano che lo studio presentato è stato realizzato in accordo con gli standard etici stabiliti nella Dichiarazione di Helsinki e che il consenso informato è stato ottenuto da tutti i partecipanti prima del loro arruolamento.

## Osservazioni conclusive

Come si è visto, l'AOSD è una malattia che può comportare notevoli problemi al momento della formulazione della diagnosi, dell'individuazione delle complicanze e della prescrizione della terapia.

La diagnosi si effettua spesso con ritardo (fino a 7 anni!) a causa dell'assenza di un marker specifico, della presentazione clinica spesso incompleta e dell'abbondanza di possibili

diagnosi differenziali [6]. Un'utile indicazione potrebbe provenire dal dosaggio della ferritina glicosilata, purtroppo disponibile solo in pochi laboratori.

La necessità di ricorrere, talvolta, a indagini invasive al solo scopo di escludere altre patologie è una decisione sofferta per il medico e può ingenerare sfiducia nel paziente. Anche l'imprevedibilità del decorso crea problemi di comunicazione con il paziente: che la causa della malattia sia ignota può essere accettabile, ma che sia impossibile prevederne l'evoluzione è eccessivo!

Le complicanze dell'AOSD sono rare, ma particolarmente difficili da riconoscere: la MAS/HLH, per esempio, può manifestarsi anche in corso di trattamento apparentemente efficace e può simulare una riacutizzazione o una sovrainfezione.

Per quanto riguarda i problemi terapeutici:

- il 90% dei pazienti riceve terapie inappropriate (perlopiù antibiotici) prima della diagnosi [10];
- molti pazienti richiedono alte dosi di steroidi per almeno 6 mesi, prima di poter impostare uno schema a scalare;
- la metà dei pazienti assume ancora farmaci dopo 10 anni [11];
- alcuni trattamenti sono concausa di MAS/HLH;
- i farmaci per le forme refrattarie ai cortisonici sono spesso off label;
- la rarità e l'eterogeneità della malattia non permettono l'esecuzione di studi controllati randomizzati.

Tra mille dubbi e incertezze un solo consiglio: sforziamoci di formulare diagnosi di AOSD per esclusione, mai per... disperazione!

## Conflitto di interesse

Gli autori dichiarano di essere esenti da conflitto di interessi.

## Bibliografia

- [1] Still GF. On a form of chronic joint disease in children. 1896. *Clin Orthop Relat Res* 1990;259:4–10.
- [2] Wissler H. Über eine besondere Form sepsiahnlicher Krankheiten (Subsepsis hyperergica). *Monatsschrift Kinderheilkunde*, Berlin 1943; 94:1–15.
- [3] Fanconi G. Über einen Fall von Subsepsis allergica. *Helvetica Paediatrica*, Basel 1946;1:532–7.
- [4] Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 1971; 30(2):121–33.
- [5] Luthi F, Zufferey P, Hofer MF, So AK. Adolescent-onset Still's disease: characteristics and outcome in comparison with adult-onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(3): 427–30.
- [6] Mock B, Hein G, Stein G. Still's syndrome in the adult. A report of 8 cases with special reference to diagnostic value of ferritin. *Med Klin (Munich)* 1997;92(9):515–20.
- [7] 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;54(7):587–90.
- [8] Sipahi OR, Senol S, Arsu G, Pullukcu H, Tasbakan M, Yamazhan T, et al. Pooled analysis of 857 published adult fever of unknown origin cases in Turkey between 1990–2006. *Med Sci Monit* 2007;13(7):CR318–22.
- [9] 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(2):89–93.
- [10] Uppal SS, Al-Mutairi M, Hayat S, Abraham M, Malaviya A. Ten years of clinical experience with adult onset Still's disease: is the outcome improving? *Clin Rheumatol* 2007;26(7): 1055–60.
- [11] Mehrpoor G, Owlia MB, Soleimani H, Ayatollahi J. Adult-onset Still's disease: a report of 28 cases and review of the literature. *Mod Rheumatol* 2008;18(5):480–5.
- [12] Andrès E, Kurtz JE, Perrin AE, Pflumio F, Ruellan A, Goichot B, et al. Retrospective monocentric study of 17 patients with adult Still's disease, with special focus on liver abnormalities. *Hepato-gastroenterology* 2003;50(49):192–5.
- [13] Zhu G, Liu G, Liu Y, Xie Q, Shi G. Liver abnormalities in adult onset Still's disease: a retrospective study of 77 Chinese patients. *J Clin Rheumatol* 2009;15(6):284–8.
- [14] Kojima M, Nakamura S, Miyawaki S, Yashiro K, Oyama T, Itoh H, et al. Lymph node lesion in adult-onset Still's disease resembling peripheral T-cell lymphoma: a report of three cases. *Int J Surg Pathol* 2002;10(3):197–202.
- [15] Zenagui D, De Coninck JP. Atypical presentation of adult Still's disease mimicking acute bacterial endocarditis. *Eur Heart J* 1995;16(10):1448–50.
- [16] 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(3):424–30.
- [17] Gonzalez-Hernandez T, Martin-Mola E, Fernandez-Zamorano A, Balsa-Criado A, de Miguel-Mendieta E. Serum ferritin can be useful for diagnosis in adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 1989;16(3):412–3.
- [18] 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(2): 322–9.
- [19] Rogers JT, Bridges KR, Durmowicz GP, Glass J, Auron PE, Munro HN. Translational control during the acute phase response. Ferritin synthesis in response to interleukin-1. *J Biol Chem* 1990;265(24):14572–8.
- [20] 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(5):890–5.
- [21] Kirino Y, Takeno M, Iwasaki M, Ueda A, Ohno S, Shirai A, et al. Increased serum HO-1 in hemophagocytic syndrome and adult-onset Still's disease: use in the differential diagnosis of hyperferritinemia. *Arthritis Res Ther* 2005;7(3):R616–24.
- [22] Fautrel B. Adult-onset Still disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22(5):773–92.
- [23] Fujii T, Nojima T, Yasuoka H, Satoh S, Nakamura K, Kuwana M, et al. Cytokine and immunogenetic profiles in Japanese patients with adult Still's disease. Association with chronic articular disease. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40(12):1398–404.
- [24] Joung CI, Lee HS, Lee SW, Kim CG, Song YH, Jun JB, et al. Association between HLA-DR B1 and clinical features of adult onset Still's disease in Korea. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(4): 489–92.
- [25] Chen DY, Chen YM, Chen HH, Hsieh CW, Lin CC, Lan JL. Functional association of interleukin 18 gene -607 (C/A) promoter polymorphisms with disease course in Chinese patients with adult-onset Still's disease. *J Rheumatol* 2009;36(10): 2284–9.
- [26] Woo JH, Sung YK, Lee JS, Chung WT, Choe JY, Song GG, et al. Association of Fcγ receptor polymorphisms with adult onset Still's disease in Korea. *J Rheumatol* 2009;36(2): 347–50.
- [27] Leibovitch I, Amital H, Levy Y, Langevitz P, Shoenfeld Y. Isotretinoin-induced adult onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18(5):616–8.
- [28] Fujita M, Hatachi S, Yagita M. Acute Chlamydia pneumoniae infection in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Lupus* 2009;18(2):164–8.

- [29] Perez C, Artola V. Adult Still's disease associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Infect Dis* 2001;32(6):E105–6.
- [30] 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(9):764–7.
- [31] Hayem F. Is Still's disease an autoinflammatory syndrome? *Joint Bone Spine* 2009;76(1):7–9.
- [32] Grom AA. Macrophage activation syndrome and reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis: the same entities? *Curr Opin Rheumatol* 2003;15(5):587–90.
- [33] Chen DY, Lan JL, Lin FJ, Hsieh TY, Wen MC. Predominance of Th1 cytokine in peripheral blood and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2004;63(10):1300–6.
- [34] Chen DY, Lan JL, Lin FJ, Hsieh TY. Proinflammatory cytokine profiles in sera and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2004;31(11):2189–98.
- [35] Chen DY, Lan JL, Lin FJ, Hsieh TY. Association of intercellular adhesion molecule-1 with clinical manifestations and interleukin-18 in patients with active, untreated adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 2005;53(3):320–7.
- [36] Arlet JB, Le Thi Huong DB, Pouchot J, Piette JC. Current concepts on the physiopathology of adult-onset Still's disease. *Rev Med Interne* 2005;26(7):549–56.
- [37] Nagashima T, Aoki Y, Onishi S, Iwamoto M, Okazaki H, Minota S. Steroid-refractory severe hepatic failure in adult onset Still's disease responding to cyclosporine. *Clin Rheumatol* 2008;27(11):1451–3.
- [38] Kontzias A, Efthimiou P. Adult-onset Still's disease: pathogenesis, clinical manifestations and therapeutic advances. *Drugs* 2008;68(3):319–37.
- [39] Singh S, Samant R, Joshi VR. Adult onset Still's disease: a study of 14 cases. *Clin Rheumatol* 2008;27(1):35–9.
- [40] Prieur AM. Systemic forms of idiopathic juvenile arthritis: clinical course. *Presse Med* 2000;29(9):503–9.
- [41] Lanza F, Dominici M, Govoni M, Moretti S, Campioni D, Corte RL, et al. Prolonged remission state of refractory adult onset Still's disease following CD34-selected autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000;25(12):1307–10.
- [42] Fautrel B, Sibilia J, Mariette X, Combe B. Club Rhumatismes et Inflammation. Tumour necrosis factor alpha blocking agents in refractory adult Still's disease: an observational study of 20 cases. *Ann Rheum Dis* 2005;64(2):262–6.
- [43] 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(3):189–97.
- [44] Matsumoto K, Nagashima T, Takatori S, Kawahara Y, Yagi M, Iwamoto M, et al. Glucocorticoid and cyclosporine refractory adult onset Still's disease successfully treated with tocilizumab. *Clin Rheumatol* 2009;28(4):485–7.
- [45] 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(8):1117–8.
- [46] Gattenlöhner S, Müller-Hermelink HK. Pathogenesis and morphology of hemophagocytic syndrome in the spleen. *Pathologe* 2008;29(2):158–64.
- [47] Pradalier A, Teillet F, Molitor JL, Drappier JC. Macrophage activation syndrome, hemophagocytic syndrome. *Pathol Biol (Paris)* 2004;52(7):407–14.
- [48] 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(12):1596–601.
- [49] Pamuk ON, Pamuk GE, Usta U, Cakir N. Hemophagocytic syndrome in one patient with adult-onset Still's disease. Presentation with febrile neutropenia. *Clin Rheumatol* 2007;26(5):797–800.
- [50] Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48(2):124–31.
- [51] Henter JI. Pronounced hyperferritinemia: expanding the field of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50(6):1127–9.