

Bölüm 12

YETİŞKİN STİLL HASTALIĞI

Zeynep TÜZÜN¹

GİRİŞ

Yetişkin Still hastalığı (YSH), ateş, eklem ağrısı, maküler veya makulopapüler tarzda somon pembesi görünümde giderek hafifleyen döküntü, çoğunlukla nötrofilik lökositoz, hiperferritinemi, boğaz ağrısı, yoğun miyalji, lenfadenopati, splenomegali ve serozit belirtileri ile karakterize otoinflamatuvar bir hastalıktır. (1) İlk kez 1896'da George Still tarafından, kronik seronegatif poliartriti olan 22 çocuk hastada kronik eklem hastalığı çeşidi olarak tanımlanmıştır. Bu hastalık günümüzde sistemik başlangıçlı juvenil idiopatik artrit olarak bilinir. (2) 1971 yılında Eric Bywaters tarafından sistemik juvenil idiopatik artritli (JİA) çocuklara benzer özelliklere sahip ancak klasik romatoid artrit kriterlerini karşılamayan 14 yetişkinden oluşan hasta grubunu tanımlamak için "yetişkin Still hastalığı" terimi kullanıldı. (3) Günümüzde sistemik JİA ve yetişkin başlangıçlı Still hastalığı aynı hastalık olarak kabul edilmektedir.

EPİDEMİYOLOJİ

Nadir görülen bir hastalıktır ve farklı toplumlarda hastalığın insidans ve prevalans değerleri farklı bulunmuştur. 1991 yapılan bir çalışmada olguların genellikle 16 ile 35 yaş arasında görüldüğü ve kadınlarda erkeklerden daha sık olduğu belirtilmiştir. (4) Hastaların yaklaşık %70'ini kadınların oluşturduğu çalışmalar da bulunmaktadır. (5) Kadın ve erkek hasta oranının birbirine yakın bulan veya erkek hasta oranının daha fazla olduğunu belirten yayınlarda son zamanlarda ortaya çıkmıştır. (6) Fransa da yapılan bir çalışmada hastalığın prevalansı 100.000'de 0.16 bulunmuştur. (7) Japonya da yapılan bir çalışmada YSH insidansı 0,22 bulunmuştur. (8) Ancak 2005 yılında Japonya da yapılan başka bir çalışmada hastalığın insidansı 100.000'de 3,9 bulunmuştur. (9) Kuzey Norveç'te yıllık insidans 100.000 de 0,4 bulunmuştur. Ayrıca bu bölgede daha fazla erkek hastanın etkilendiği bulunmuştur ve genellikle genç yetişkinleri etkilediği görülmüştür. Tanı anındaki medyan yaş 36'dır. (6)

¹ Dr., Atatürk Üniversitesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, zeynepdursuntuzun@gmail.com

sürekli yüksek dozda glukokortikoid kullanması gerekecek hastalara anakinra tedavisi verilir (63)

Canakinumab: Anakinra gibi IL-1 inhibitörüdür. IL-1 inhibitörleri ile tamamen oluşmuş bir tedavi protokolü yoktur. Anakinra ile çok çalışma yapılmıştır, ancak Canakinumab için de veriler toplanmaya başlamıştır. Anakinra gibi Canakinumab içinde mevcut veriler, YSH'da etkili olduğunu ve iyi tolere edildiğini göstermektedir. (64)

Tocilizumab: Tocilizumab IL-6 inhibitörüdür. Birkaç vaka serisinde metotreksat, glukokortikoidler, anakinra ve tümör nekroz faktör inhibitörlerine dirençli vakalarda etkili olduğu gösterilmiştir. (65)

Prognoz: YSH genellikle üç klinik seyir gösterir. Bu üç klinik seyrin görülme sıklığı birbirine benzerdir.

Monofazik patern: Genellikle ortaya çıktıktan sonra bir yıl içinde tam iyileşme ile kendi kendini sınırlar.

İntermittant patern: Hastalık aralıklı alevlenmeler ile seyrederek, aralarda tam iyileşme gözlenir. Genellikle ilk atak en şiddetlidir. Tekrarlayan ataklar daha hafif seyretme eğilimindedir.

Kronik patern: Destruktif artrit ile seyreden aktif ve dirençli formudur. Omuzların veya kalçaların hastanın başvuru anında eroziv poliartrit ile tutulumu olması kötü prognozu ve hastalığın kronikleşeceğini gösterir. (13)

Biyolojik ajan kullanmadan önce iki yıldan uzun süre sistemik glukokortikoid kullanımına ihtiyaç duyulması da kötü prognoz belirtisidir.

Komplikasyonlar: Hastalığın nadir görülen bulguları aynı zamanda komplikasyonu olarak sayılabilir. Makrofaj aktivasyon sendromu, amiloidoz, yaygın intravasküler koagülopati, miyokardit, kardiyak tamponad, pulmoner arteriyel hipertansiyon, trombotik trombositopenik purpura, yaygın alveolar kanama, aseptik menenjit ve ensefalit, kranial nöral palsi, üveit, intersitisyel nefrit bunlardandır. (50).

KAYNAKÇA

1. Govoni M, Bortoluzzi A, Rossi D, Modena V. How I treat patients with adult onset Still's disease in clinical practice. *Autoimmun Rev* 2017; 16:1016–1023.
2. Still GF. On a Form of Chronic Joint Disease in Children. *Med Chir Trans.* 1897;80:47-60.9.
3. Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 1971; 30:121–133. doi: 10.1136/ard.30.2.121.
4. Van de Putte LB, Wouters JM. Adult-onset Still's disease. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1991 ;5:263-75.
5. Cagatay Y, Gul A, Cagatay A, Kamali S, Karadeniz A, Inanc M, et al. Adult-onset Still's disease. *Int J Clin Pract* 2009; 63:1050–1055. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01393

6. Evensen KJ, Nossent HC (2006) Epidemiology and outcome of adult-onset Still's disease in Northern Norway. *Scand J Rheumatol* 35(1):48–51.
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. Wakai K, Ohta A, Tamakoshi A, Ohno Y, Kawamura T, Aoki R, et al. Estimated prevalence and incidence of adult Still's disease: findings by a nationwide epidemiological survey in Japan. *J Epidemiol* 1997; 7:221–225. doi: 10.2188/jea.7.221
9. Asanuma YF, Mimura T, Tsuboi H, Noma H, Miyoshi F, Yamamoto K, Sumida T (2015) Nationwide epidemiological survey of 169 patients with adult Still's disease in Japan. *Mod Rheumatol* 25(3):393–400
10. Li S, Zheng S, Tang S, Pan Y, Zhang S, Fang H, Qiao J. Autoinflammatory Pathogenesis and Targeted Therapy for Adult-Onset Still's Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020 ;58(1):71–81.
11. Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Seve P. Adult-onset Still's disease. *Autoimmun Rev* 2014; 13:708–722. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.058
12. Terkeltaub R, Esdaile JM, Decary F, Harth M, Lister J, Lapointe N. HLA-Bw35 and prognosis in adult Still's disease. *Arthritis Rheum* 1981; 24:1469–1472. doi: 10.1002/art.1780241203.
13. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, Carette S, Decary F, Salusinsky-Sternbach M, et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70:118–136. doi: 10.1097/00005792-199103000-00004.
14. Wouters JM, Reekers P, van de Putte LB. Adult-onset Still's disease. Disease course and HLA associations. *Arthritis Rheum* 1986; 29:415–418. doi: 10.1002/art.1780290316.
15. 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; 40:1398–1404. doi: 10.1093/rheumatology/40.12.1398.
16. 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; 21:489–492.
17. 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; 36:2284–2289. doi: 10.3899/jrheum.090316.
18. Sugiura T, Kawaguchi Y, Harigai M, Terajima-Ichida H, Kitamura Y, Furuya T, et al. Association between adult-onset Still's disease and interleukin-18 gene polymorphisms. *Genes Immun* 2002; 3:394–399. doi: 10.1038/sj.gene.6363922.
19. Yashiro M, Furukawa H, Asano T, Sato S, Kobayashi H, Watanabe H, et al. Serum amyloid A1 (SAA1) gene polymorphisms in Japanese patients with adult-onset Still's disease. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97:e13394. doi: 10.1097/md.00000000000013394.
20. Wang FF, Huang XF, Shen N, Leng L, Bucala R, Chen SL, et al. A genetic role for macrophage migration inhibitory factor (MIF) in adult-onset Still's disease. *Arthritis Res Ther* 2013; 15:R65. doi: 10.1186/ar4239.
21. 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; 17:1058–1063.
22. 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; 47:764–767. doi: 10.1136/ard.47.9.764.
23. Escudero FJ, Len O, Falco V, de Sevilla TF, Sellas A. Rubella infection in adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:493. doi: 10.1136/ard.59.6.490c.
24. van de Putte LB, Wouters JM. Adult-onset Still's disease. *Bailliere's Clin Rheumatol* 1991; 5:263–275.
25. Perez C, Artola V. Adult Still's disease associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Infect Dis* 2001; 32:E105–E106. doi: 10.1086/319342.
26. Kadar J, Petrovicz E. Adult-onset Still's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18:663–676. doi: 10.1016/j.berh.2004.05.004. Son zamanlarda yapılan başka bir çalışmada CMV enfeksiyonunun YSH başlamasını veya nüks etmesini tetikleyebileceği göstermiştir (27)

27. Jia J, Shi H, Liu M, Liu T, Gu J, Wan L, et al. Cytomegalovirus infection may trigger adult-onset Still's disease onset or relapses. *Front Immunol* 2019; 10:898. doi: 10.3389/fimmu.2019.00898.
28. Matsui K, Tsuchida T, Hiroishi K, Tominaga K, Hayashi N, Hada T, et al. High serum level of macrophage-colony stimulating factor (M-CSF) in adult-onset Still's disease. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38:477-478. doi: 10.1093/rheumatology/38.5.477.
29. 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; 25:396-398.
30. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Ferritin in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2007; 6:457-463. doi: 10.1016/j.autrev.2007.01.016.
31. Ruddell RG, Hoang-Le D, Barwood JM, Rutherford PS, Piva TJ, Watters DJ, et al. 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; 49:887-900. doi: 10.1002/hep.22716.
32. Feist E, Mitrovic S, Fautrel B. Mechanisms, biomarkers and targets for adult-onset Still's disease. *Nat Rev Rheumatol* 2018; 14:603-618. doi: 10.1038/s41584-018-0081-x
33. Ruscitti P, Cipriani P, Di Benedetto P, Ciccio F, Liakouli V, Carubbi F, et al. 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; 14:429-437. doi: 10.1016/j.autrev.2015.01.004
34. Mehta B, Efthimiou P. Ferritin in adult-onset still's disease: just a useful innocent bystander? *Int J Inflamm* 2012; 2012:298405. doi: 10.1155/2012/298405.
35. Komiya A, Matsui T, Nogi S, Iwata K, Futami H, Takaoka H, et al. Neutrophil CD64 is upregulated in patients with active adult-onset Still's disease. *Scand J Rheumatol* 2012; 41:156-158. doi: 10.3109/03009742.2011.644325.
36. Kasama T, Furuya H, Yanai R, Ohtsuka K, Takahashi R, Yajima N, et al. Correlation of serum CX3CL1 level with disease activity in adult-onset Still's disease and significant involvement in hemophagocytic syndrome. *Clin Rheumatol* 2012; 31:853-860. doi: 10.1007/s10067-012-1952-1.
37. Shimojima Y, Kishida D, Ueno KI, Ushiyama S, Ichikawa T, Sekijima Y. Characteristics of circulating natural killer cells and their interferon-gamma production in active adult-onset Still disease. *J Rheumatol* 2019; doi: 10.3899/jrheum.181192
38. Lee SJ, Cho YN, Kim TJ, Park SC, Park DJ, Jin HM, et al. Natural killer T cell deficiency in active adult-onset Still's disease: correlation of deficiency of natural killer T cells with dysfunction of natural killer cells. *Arthritis Rheum* 2012; 64:2868-2877. doi: 10.1002/art.34514.
39. Chen DY, Chen YM, Lan JL, Lin CC, Chen HH, Hsieh CW. Potential role of Th17 cells in the pathogenesis of adult-onset Still's disease. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49:2305-2312. doi: 10.1093/rheumatology/keq284
40. Giacomelli R, Ruscitti P, Shoenfeld Y. A comprehensive review on adult onset Still's disease. *J Autoimmun* 2018; 93:24-36. doi: 10.1016/j.jaut.2018.07.018
41. Gerfaud-Valentin M, Maucort-Boulch D, Hot A, Iwaz J, Ninet J, Durieu I, Broussolle C, Sève P. Adult-onset still disease: manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Mar;93(2):91-99
42. Chen DY, Lan JL, Hsieh TY, Chen YH. Clinical manifestations, disease course, and complications of adult-onset Still's disease in Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*. 2004 Nov;103(11):844-852.
43. Elkon KB, Hughes GR, Bywaters EG, Ryan PF, Inman RD, Bowley NB, James MP, Eady RA. Adult-onset Still's disease. Twenty-year followup and further studies of patients with active disease. *Arthritis Rheum*. 1982 Jun;25(6):647-54
44. Bhargava J, Panginikod S. Still Disease. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2020.

45. Cheema GS, Quismorio FP. Pulmonary involvement in adult-onset Still's disease. *Curr Opin Pulm Med.* 1999 Sep;5(5):305-9
46. Hochberg, M. C., Gravallese, E. M., Silman, A. J., Smolen, J. S., Weinblatt, M. E., Weisman, M. H., (2019). *Rheumatology* (7nd ed.). Hochberg, M. C.(Ed.) In *Adult-onset Still Disease* (pp. 1437-1443). Philadelphia , PA: Elsevier.
47. Fautrel B, Zing E, Golmard JL, Le Moel G, Bissery A, Rioux C, Rozenberg S, Piette JC, Bourgeois P. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease. *Medicine (Baltimore)*. 2002 May;81(3):194-200.
48. Masson C, Le Loet X, Liote F, Dubost JJ, Boissier MC, Perroux-Goumy L, Bregeon C, Audran M. Comparative study of 6 types of criteria in adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1996 Mar;23(3):495-7.
49. 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; 19:424–430.
- Fautrel kriterleri daha spesiftir, ancak glikozile ferritin ölçümü gerektirir. (50) Bu nedenle kullanımı sınırlıdır. Yamaguchi ve Fautrel sınıflandırmalarından Tablo 1 'de bahsedilmiştir.
50. Fautrel B. Adult-onset Still disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22:773–792. doi: 10.1016/j.berh.2008.08.006.
51. Franchini S, Dagna L, Salvo F, Aiello P, Baldissera E, Sabbadini MG. Efficacy of traditional and biologic agents in different clinical phenotypes of adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 2010; 62:2530–2535. doi: 10.1002/art.27532
52. Siddiqui M, Putman MS, Dua AB. Adult-onset Still's disease: current challenges and future prospects. *Open Access Rheumatol* 2016; 8:17–22. doi: 10.2147/oarr.S83948.
53. Govoni M, Bortoluzzi A, Rossi D, Modena V. How I treat patients with adult onset Still's disease in clinical practice. *Autoimmun Rev* 2017; 16:1016–1023. doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.017.
54. Franchini S, Dagna L, Salvo F, Aiello P, Baldissera E, Sabbadini MG. Efficacy of traditional and biologic agents in different clinical phenotypes of adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum.* 2010 Aug;62(8):2530-5.
55. Khraishi M, Fam AG. Treatment of fulminant adult Still's disease with intravenous pulse methylprednisolone therapy. *J Rheumatol.* 1991 Jul;18(7):1088-90. [PubMed]
56. Bisagni-Faure A, Job-Deslandre C, Menkes CJ. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in Still's disease. *J Rheumatol.* 1992 Sep;19(9):1487-8.
57. Mitamura M, Tada Y, Koarada S, Inoue H, Suematsu R, Ohta A, et al. Cyclosporin A treatment for Japanese patients with severe adult-onset Still's disease. *Mod Rheumatol* 2009; 19:57–63. doi: 10.1007/s10165-008-0126-0.
58. Nakamura H, Odani T, Shimizu Y, Takeda T, Kikuchi H. Usefulness of tacrolimus for refractory adult-onset still's disease: report of six cases. *Mod Rheumatol* 2016; 26:963–967.
59. Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, Liakouli V, Giacomelli R. Methotrexate: an old new drug in autoimmune disease. *Exp Rev Clin Immunol* 2014; 10:1519–1530. doi: 10.1586/1744666x.2014.962996.
60. Yoo DH. Treatment of adult-onset still's disease: up to date. *Exp Rev Clin Immunol* 2017; 13:849–866. doi: 10.1080/1744666x.2017.1332994
61. Castaneda S, Atienza-Mateo B, Martin-Varillas JL, Serra Lopez-Matencio JM, Gonzalez-Gay MA. Anakinra for the treatment of adult-onset Still's disease. *Exp Rev Clin Immunol* 2018; 14:979–992. doi: 10.1080/1744666x.2018.1536548.
62. Hong D, Yang Z, Han S, Liang X, Ma K, Zhang X. Interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still disease: a meta-analysis of its efficacy and safety. *Drug Des Devel Ther* 2014; 8:2345–2357. doi: 10.2147/dddt.S73428.

Güncel Genel Dahiliye Çalışmaları

63. Vastert SJ, Jamilloux Y, Quartier P, Ohlman S, Osterling Koskinen L, Kullenberg T, Franck-Larsson K, Fautrel B, de Benedetti F. Anakinra in children and adults with Still's disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Nov 1;58(Suppl 6):vi9-vi22. doi: 10.1093/rheumatology/kez350. PMID: 31769856; PMCID: PMC6878842
64. Al-Homood IA. Biologic treatments for adult-onset Still's disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Jan;53(1):32-8. doi: 10.1093/rheumatology/ket250. Epub 2013 Jul 17. PMID: 23864171.
65. Puéchal X, DeBandt M, Berthelot JM, Breban M, Dubost JJ, Fain O, Kahn JE, Lequen L, Longy-Boursier M, Perdriger A, Schaefferbeke T, Toussirot E, Sibilia J; Club Rhumatismes Et Inflammation. Tocilizumab in refractory adult Still's disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Jan;63(1):155-9. doi: 10.1002/acr.20319. PMID: 20740616.