

BÖLÜM 17

ERİŞKİN STILL HASTALIĞININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE TANISI

Didem ERDEM GÜRSOY¹

GİRİŞ

Erişkin Başlangıçlı Still hastalığı (AOSD), etiyolojisi bilinmeyen, nadir görülen sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Prevalansı 1/100.000'den azdır ve ağırlıklı olarak gençleri etkiler (1).

AOSD'nin ana özellikleri yüksek ateş, geçici döküntü, boğaz ağrısı, poliartralji, lenfadenopati, hepatosplenomegali, serozit ve lökositozun yanı sıra yüksek karaciğer enzimleri, eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) ve serum feritinidir (2, 3).

Ayrırcı tanı geniş olmakla birlikte (enfeksiyon, malignite, otoimmünite) AOSD'ye özgü tek bir biyolojik veya patolojik bulgu yoktur (4) ve günümüzde AOSD, çok çeşitli ayrırcı tanıları nedeniyle tanısı zor olan nadir bir multisistemik otoinflamatuvar hastalık olmaya devam etmektedir (3).

EPİDEMİYOLOJİ

Günümüzde farklı popülasyonlarda hastalığın insidansı ve prevalansı konusunda bir fikir birliği yoktur (5). İnsidans 100.000 kişide 0,16 olarak bildirilmiştir (1). Bazı serilerde kadınlar erkeklerden daha fazla etkilenmiş gibi görünse de AOSD'nin cinsiyetler arasında eşit olarak dağıldığı düşünülmektedir. AOSD genellikle gençleri etkiler ve 15-25 ve 36-46 yaşlarında bimodal tepe noktası vardır (6, 7, 8). Bununla birlikte, bazı durumlarda AOSD'nin 60 yaşından sonra başladığı da tanımlanmıştır (9).

¹ Uzm. Dr., Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Romatoloji Kliniği, didem.erdem86@gmail.com

KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Ateş: Ateş en belirgin semptomdur, hastaların %46-100'ünde görülür. Genellikle diğer belirtilerden önce gelir ve çoğu durumda, hastanın doktora başvurma nedenini temsil eder. Ateş, tipik olarak, her gün ortaya çıkan veya bazen günde iki kez pik yapan ve birkaç saat içinde iyileşen, ani yükselen günlük ateştir (>39 °C). Yüksek ateş öğleden sonra veya akşamın erken saatlerinde görülür ve geçicidir. Günümüzde, AOSD, nedeni bilinmeyen ateşlerin %3 ile %20'sinden sorumludur (3, 5, 8, 10-12).

Döküntü: AOSD vakalarının %60-80'inde deri döküntüsü ortaya çıkar. Karakteristik döküntü geçicidir, kaşıntısızdır, somon rengindedir ve maküler veya makülopapüler lezyonlarla birlikte. Sıklıkla ateşli ataklar sırasında, ağırlıklı olarak öğleden sonra veya akşam saatlerinde gözlenir. Tipik döküntü esas olarak gövde ve proksimal ekstremitelerde, bazen yüz, avuç içlerinde ve ayak tabanlarında görülür. Ateşe eşlik etme eğilimi gösterir, bazı durumlarda bir ilaç erüpsiyonu olarak yanlış teşhis edilir. (3, 5, 8, 12, 13). Birçok AOSD hastasındaki diğer bir yaygın bulgu, dermatografizm olarak adlandırılan kutanöz uyarılara abartılı bir ürtiker yanıtıdır (12).

Kas-iskelet sistemi belirtileri: Eklem tutulumu AOSD hastalarında yaygın bir belirtidir (yaklaşık %40-100), artralji ve artrit en sık bildirilen belirtilerdir. Artralji ve artrit ağırlıklı olarak el bilekleri, dizleri ve ayak bileklerini etkiler. Artrit başlangıçta hafif ve geçici olmasına rağmen, klasik karpal ankilozlu kronik destrüktif simetrik poliartrite dönüşebilir. Artrit hastaların üçte birinde destrüktif hale gelebilir; bu hastalarda izole bilateral karpal ankiloz (metakarpofalangeal veya proksimal interfalangeal eklemlerde yapısal hasar olmaksızın) AOSD'i oldukça düşündürür. Eklem sıvısı aspirasyonu sıklıkla nötrofil baskınlığı olan inflamatuvar bir sıvıyı ortaya çıkarır (3, 5, 8, 13).

Miyalji hastaların %13-95'inde görülür. Genellikle ani ateş yükselmesiyle birlikte görülür ve jeneralizedir (5, 8, 12). Sıklıkla hastalığın başlangıcında belirgin bir yakınmadır. Bazen, kas enzimlerinde hafif ile orta derecede yükselme bildirilmiştir; bununla birlikte, elektromiyografik incelemeler genellikle normaldir (14).

Boğaz ağrısı: AOSD'nin erken bir belirtisi olabilir. Hastaların yaklaşık %70'inde hastalığın erken seyrinde ortaya çıkıyor gibi görünmektedir ve özellikle hastalığın ilk ayında yaygındır. Ayrıca hastalık nöksleri ile de ortaya çıkabilir. Ateşle birlikte görülür ve streptokok sonrası artritte olduğu gibi birkaç

gün veya hafta önce mevcut değildir. Tüm mikrobiyolojik test sonuçları negatiftir. Patogenezi hala belirsizdir. Viral bir enfeksiyon, kriko-aritenoid eklem inflamasyonu veya aseptik eksüdatif olmayan farenjit ile bağlantılı olabileceği düşünülmektedir (3, 5, 8, 13).

Karaciğer tutulumu: Hastaların büyük bir yüzdesinde karaciğer anormallikleri, hepatomegali ve hepatik enzimlerin artmış değeri görülür. Hepatomegali hastaların %6,6-71'inde bulunabilir ve genellikle vakaların %44'ünde splenomegali eşlik eder. Tüm hastalarda karaciğer tutulumunun tamamen düzeldiği görülebilir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler) tedavisi ile ilişkili olabilir (5, 8, 12).

Splenomegali ve lenf nodu tutulumu: Splenomegali hastaların yaklaşık %44'ünde görülür. Lenfadenopati, AOSD hastalarının yaklaşık %42,8-56,3'ünde gelişir ve sıklıkla servikal bölgeyi tutar. Bu klinik tablonun ayırıcı tanısında her zaman lenfoma düşünülmelidir. Lenf nodu biyopsisi yoğun, parakortikal immünoblastik hiperplazi ile bening poliklonal B hücre hiperplazisini gösterir (5, 8, 12).

Kardiyopulmoner tutulum: Perikardit ve plevral effüzyon AOSD'li hastaların %30-40'ında gözlenir. Bazı hastalarında serozit ağrısı başvuru yakınması olurken bazılarında asemptomatik bir bulgu olabilir. Tamponad, miyokardit, pulmoner fibrosis ve pulmoner infiltrat da tanımlanmıştır (5, 14).

Gastrointestinal tutulum: Karın ağrısı hastaların %30'unda, özellikle erken dönemde görülür. Karın ağrısı sıklıkla yaygındır ve bulantı, kusma ve bazen ishal ile birlikte olabilir, ancak bu özellikler nadiren klinik tabloya hâkim olur. Karın ağrısı genellikle seröz peritonite bağlıdır (14), derin lenfadenit veya nadiren akut pankreatit ile ilişkili karın ağrısı da gelişebilir (13).

LABORATUVAR BULGULARI

Laboratuvar testleri, hastalığın spesifik olmayan sistemik inflamatuvar yapısını yansıtır (3, 5). AOSD'li bir hastanın tipik laboratuvar panelinde, nötrofili ile birlikte lökositoz, C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) gibi akut faz reaktanlarının yüksek seviyeleri, yüksek karaciğer enzimleri ve belirgin şekilde yükselmiş ferritin seviyeleri bulunur. Romatoid faktör (RF) ve antinükleer antikorlar (ANA) negatiftir (12).

AOSD'de ESR ve CRP düzeyindeki artışlar sıktır (%90-100). Nötrofilik lökositoz (>%80 polimorfonükleer hücreler) vakaların yaklaşık %80'inde bulu-

nur ve AOSD'nin "nedeni bilinmeyen" diğer ateşlerden ayırt edilmesini sağlar. Diğer inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi anemi (%50) ve trombositoz (%26) sık görülen bulgulardır (3). Karaciğer enzimlerinin serum düzeylerinin artması yaygındır, ancak fulminan hepatit nadirdir ve sistemik inflamasyon veya tanıdan önce semptomatik tedavi olarak antibiyotik veya NSAID'ler gibi ilaçların kullanımı ile ilişkilidir. Diğer bağ dokusu hastalıklarını veya inflamatuvar eklem hastalıklarını dışlamak için yapılan immünolojik incelemelerin sonuçları negatif olmalıdır (13).

AOSD sırasında, serum ferritin seviyeleri diğer birçok otoimmün, inflamatuvar, enfeksiyöz veya neoplastik hastalıktan daha yüksektir (3). Ferritinin sadece bir akut faz reaksiyonunu mu yansıttığı yoksa hastalığın patogeneğinde bir rolü olup olmadığı net değildir. Yüksek ferritin düzeyi, AOSD'de spesifik olmayan ancak yaygın bir bulgudur ve özellikle diğer tipik belirti ve semptomların varlığında tanı koymaya yardımcı olabilir (12). Düşük spesifiteye rağmen (%41) (15), serum ferritin seviyelerinde 5 katlık bir artış güçlü bir şekilde AOSD'yi düşündürür. Genellikle hastalık aktivitesini değerlendirmek ve makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) gelişimini predikte etmek için yararlı bir belirteç olarak kabul edilir (3, 5, 8). Hastalık aktivitesi serum ferritin seviyeleri ile ilişkili görünmekle birlikte genellikle remisyon sırasında normale döner, böylece tedaviye yanıtı değerlendirmek için bir araç olarak da kullanılabilir (5).

Toplam ferritin düzeylerinin yanı sıra, glikolize ferritin (GF) düzeyini ölçmenin tanısal performansı da araştırılmıştır. GF seviyesi normalde toplam ferritin seviyesinin yarısından fazladır. İnflamatuvar koşullarda, GF konsantrasyonu azalır ve genellikle %20-50 arasında değişir. Bununla birlikte, AOSD'de GF seviyesi belirgin şekilde azalır (<%20) (13). AOSD teşhisi için GF seviyesinin \leq %20 olmasının %78 duyarlılığı ve %64 özgüllüğü olduğu gösterilmiştir. Hiperferritinemi ve GF seviyesi \leq %20 kombinasyonu, %67 duyarlılık ve %84 özgüllük sağlar (15). Bununla birlikte, düşük GF düzeyi tamamen AOSD'ye özgü değildir ve ciddi sistemik enfeksiyonlar gibi diğer inflamatuvar süreçlerde de ortaya çıkar. Ayrıca, nedene (enfeksiyon, neoplazma veya inflamasyon) bakılmaksızın hemofagositik sendromlarda da GF düzeyi genellikle düşüktür (\leq %20). Glikozile ferritin, hastalığın hem aktif fazlarında hem de remisyonunda düşük seviyelerde kalır, bu nedenle tedaviye yanıtı izlemede yararlı değildir (5, 13, 16, 17).

Şiddetli sistemik enfeksiyonun bir belirtici olan prokalsitonin, aktif hastalıkta artabilir ve bu nedenle akut enfeksiyonu AOSD alevlenmesinden ayırt etmek için kullanılamaz (18, 19).

Serum amiloid A (SAA)'nın tanısız veya prognostik bir biyobelirteç olup olamayacağını araştıran yeni veri yoktur. Bununla birlikte, SAA, hastalık aktivitesi ile ilişkilidir ve kontrolsüz inflamatuvar koşullar, amiloid A amiloidozdan sorumlu doku birikimine yol açabileceğinden, polisiklik veya kronik paternlerde düzenli olarak ölçülmelidir (13, 18).

Patoloji incelemeleri, ilk tanı yaklaşımında AOSD'yi lenfoma veya diğer inflamatuvar hastalıklardan ayırt etmeye yardımcı olabilir. Spesifik olmayan interstisyel inflamasyon miyokard, akciğer, karaciğer ve gastrointestinal sistem dokularında en sık görülen bulgudur. Kemik iliği incelemesi lenfomayı ekarte eder veya hemofagositozu doğrular (2, 3, 20).

KLİNİK GÖRÜNTÜLEME

Radyografi genellikle tanıyı koymada pek yardımcı olmaz; ya normaldir ya da yumuşak doku şişliği ve hafif periartiküler demineralizasyonu gösterir. Hastalığın kronik paterni sırasında, ankiloz ve/veya eklem erozyonlarına yol açan, bilateral tipik interkarpal ve karpometakarpal eklem aralığında daralma paterni gelişebilir (3, 8, 21).

AOSD teşhisinden önceki klinik çalışma, potansiyel taklitçilerin dışlanmasını içerir ve genellikle göğüs röntgeni ve abdominal ultrason taraması yapılır. Splenomegali, hepatomegali, lenf nodu ve seröz effuzyon gibi multiviseral tutulum gösteren hastaların tanısız çalışmasına bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya PET/BT incelemeleri eklenebilir. Nedeni bilinmeyen ateş durumunda Flor-18 florodeoksiglikoz Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (F-18 FDG PET/BT) enfeksiyon, solid tümör veya büyük damar vaskülitini dışlayarak AOSD tanısını destekleyebilir (3, 8, 22, 23).

TANI VE SINIFLANDIRMA KRİTERLERİ

Hiçbir klinik veya laboratuvar testi spesifik olmadığından, AOSD tanısı bir dışlama tanısıdır. Enfeksiyöz, neoplastik ve otoimmün hastalıklar AOSD'nin klinik görünümünü taklit edebilir ve bu tanı düşünülmenden önce ekarte edilmelidir (3, 5, 8). Kültürler ve serolojik testler enfeksiyonları dışlamada yardımcı olabilir. Hastalığı lenfoma ve lösemiden ayırt etmek için klinik ve he-

matolojik profil çoğu zaman yeterlidir, ancak bazen kemik iliği veya lenf nodu biyopsisine başvurmak gerekebilir (5).

AOSD'nin spesifik olmayan klinik özellikleri tanısal bir zorluk oluşturabileceğinden, AOSD hastalarının tanımlanması için çeşitli kriterler geliştirilmiştir. Yamaguchi (24) ve Fautrel (25) sınıflandırma kriterleri, AOSD için en yaygın kullanılan kriterlerdir. AOSD tanısı büyük ölçüde majör ve minör kriterlerin bir kombinasyonuna dayanır ve enfeksiyon, malignite ve otoimmün hastalıklar ve sistemik vaskülit gibi diğer romatolojik bozukluklar dahil olmak üzere AOSD'yi taklit edebilecek diğer klinik durumların dışlanmasını gerektirir (12). Yamaguchi'nin kriterleri en sensitive olandır (%93,5). Yamaguchi kriterlerinin duyarlılığı, dışlanması gereken çok sayıda klinik durum tarafından engellenirken, Fautrel tanı kriterleri (%80,6 sensitivite ve %98,5 spesifite), birçok sağlık kuruluşunda bulunmayabilen glikozile ferritin ölçümünü gerektirir (5, 8, 12, 13).

Yamaguchi Sınıflama Kriterleri (24):

Major kriterler:

1. En az 1 hafta süren $>39^{\circ}\text{C}$ ateş
2. Artralji veya artrit, >2 hafta boyunca
3. Tipik kaşıntısız somon pembesi deri döküntüsü
4. Lökositöz $>10.000/\text{mm}^3$ ile $>\%80$ polimorfonükleer hücre

Minor kriterler:

1. Boğaz ağrısı
2. Lenf nodu büyümesi
3. Hepatomegali veya splenomegali
4. Anormal karaciğer fonksiyon testleri
5. Negatif ANA ve RF testleri

Dışlama kriterleri:

1. Enfeksiyonlar (özellikle sepsis ve enfeksiyöz mononükleoz)
2. Malignite (çoğunlukla malign lenfoma)
3. Diğer romatizmal bozukluklar (başlıca poliarteritis nodosa ve romatoid vaskülit)

AOSD tanısı için hastanın "en az ikisi majör olmak üzere 5 veya daha fazla kriteri" karşılaması gerekir.

HASTALIĞIN KLİNİK SEYRİ

AOSD'nin seyri çeşitli olabilir ve bunu öngörmek imkansızdır. Birkaç patern tarif edilmiştir; ancak bu modeller esas olarak vaka serilerine dayanmaktadır. Klinik seyir, farklı prognostik etkileri olan üç ana paterne ayrılabilir (5, 13):

Monosiklik patern: Kendi kendini sınırlar ya da zamanla ilaçsız remisyona ulaşır. Monosiklik AOSD, aylar içinde (mediyan 9 ay) kaybolan sistemik, kendi kendini sınırlayan tek bir epizod ile karakterize edilir; çoğu hasta bir yıl içinde asemptomatik hale gelir. Bu patern, etkilenen hastaların %19-44'ünü oluşturur.

Polisiklik (intermittent) patern: Birkaç hafta ile birkaç yıl süren remisyonlarla ayrılan sistemik veya eklem semptomları ile çoklu alevlenmeler gösterir; alevlenmeler zamanla daha az şiddetli hale gelebilir. İmmünomodülatör tedavi altında veya tedavinin kesilmesinden sonra birkaç ay veya yıl sonra AOSD relapsları ile karakterizedir. Bu modelde, klasik bir sunum, çocuklukta görülen ilk alevlenmedir, ardından birkaç yıl boyunca sürekli ilaçsız remisyon ve ardından yetişkinlikte bir nüks şeklindedir. Bu vakaların çoğunda, nüksler sistemik ve eklem tutulumu şeklindedir. Bu patern, etkilenen hastaların %10-41'ini temsil eder.

Kronik ve progresif patern: Düzenli sistemik alevlenmelerle birlikte kronik ve sıklıkla eroziv eklem tutulumundan sorumlu olan sürekli inflamasyonu içerir. Bu patern, eski serilerde etkilenen hastaların tahminen %35-67'sinde en sık görülen paterndir (3, 13, 21, 26).

Hastalık başlangıcındaki poliartrit ve eklem erozyonlarının kronik bir progresyonu ve kötü fonksiyonel prognozu öngörebileceği ve hastalığın başlangıcındaki yüksek ateşin, monosiklik AOSD ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (2, 3, 8).

HAYATI TEHDİT EDEN KOMPLİKASYONLARI

AOSD'de, hastalığın potansiyel olarak olumsuz prognozunu açıklayan birkaç şiddetli bulgu tanımlanmıştır. Bunlar, makrofaj aktivasyon sendromu (MAS), hemofagositik lenfositik lenfositik (HLH), miyokardit, kardiyak tamponad, fulminan hepatit, multiple organ yetmezliği, dissemine intravasküler koagülasyon, interstisyel akciğer hastalığı, pulmoner hipertansiyon, Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS), pansitopeni, renal disfonksiyon, sekonder amiyoz, trombotik trombositopenik purpura (TTP) içerir (12, 13).

SONUÇ

AOSD, ani yükselen ateş, artrit ve geçici döküntü ile karakterize, teşhisi güç, nadir görülen bir sistemik inflamatuvar hastalıktır. AOSD, çok çeşitli başka hastalıkların neden olabileceği nonspesifik semptomların bir kombinasyonu ile ortaya çıktığı için birçok tanısız zorluk doğurur. Ancak uzun süreli, açıklanamayan ateş ile başlayan hastalarda ayırıcı tanı AOSD'yi içermelidir.

KAYNAKLAR

1. Magadur-Joly G, Billaud E, Barrier JH, 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. doi: 10.1136/ard.54.7.587
2. Gerfaud-Valentin M, Maucourt-Boulch D, Hot A, et al. Adult-onset still disease: manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(2):91-99. doi:10.1097/MD.0000000000000021
3. Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, et al. Adult-onset Still's disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13:708-22. doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.058
4. Néel A, Wahbi A, Tessoulin B, et al. Diagnostic and management of life-threatening Adult-Onset Still Disease: a French nationwide multicenter study and systematic literature review. *Crit Care*. 2018;22(1):88. doi:10.1186/s13054-018-2012-2
5. Bagnari V, Colina M, Ciancio G, et al. Adult-onset Still's disease. *Rheumatol Int*. 2010;30(7):855-862. doi:10.1007/s00296-009-1291-y
6. Evensen KJ, Nossent HC. Epidemiology and outcome of adult-onset Still's disease in Northern Norway. *Scand J Rheumatol*. 2006;35(1):48-51. doi:10.1080/03009740510026616
7. Sfriso P, Priori R, Valesini G, et al. Adult-onset Still's disease: an Italian multicentre retrospective observational study of manifestations and treatments in 245 patients. *Clin Rheumatol*. 2016;35(7):1683-1689. doi:10.1007/s10067-016-3308-8
8. 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
9. Wouters JM, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Adult onset Still's disease in the elderly: a report of two cases. *J Rheumatol*. 1985;12(4):791-793.
10. Crispin JC, Martínez-Baños D, Alcocer-Varela J. Adult-onset Still disease as the cause of fever of unknown origin. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(6):331-337. doi:10.1097/01.md.0000188009.47085.76
11. Zenone T. Fever of unknown origin in adults: evaluation of 144 cases in a non-university hospital. *Scand J Infect Dis*. 2006;38(8):632-638. doi:10.1080/00365540600606564

12. Efthimiou P, Kontzias A, Hur P, et al. Adult-onset Still's disease in focus: Clinical manifestations, diagnosis, treatment, and unmet needs in the era of targeted therapies. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(4):858-874. doi:10.1016/j.semarthrit.2021.06.004
13. Feist E, Mitrovic S, Fautrel B. Mechanisms, biomarkers and targets for adult-onset Still's disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(10):603-618. doi:10.1038/s41584-018-0081-x
14. Kádár J, Petrovicz E. Adult-onset Still's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004;18(5):663-676. doi:10.1016/j.berh.2004.05.004
15. Fautrel B, Le Moël G, Saint-Marcoux B, et al. Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease. *J Rheumatol*. 2001;28(2):322-329.
16. Vignes S, Le Moël G, Fautrel B, et al. Percentage of glycosylated serum ferritin remains low throughout the course of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(5):347-50. doi: 10.1136/ard.59.5.347
17. Fardet L, Coppo P, Kettaneh A, et al. Low glycosylated ferritin, a good marker for the diagnosis of hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheum*. 2008;58(5):1521-1527. doi:10.1002/art.23415
18. Mitrovic S, Fautrel B. New Markers for Adult-Onset Still's Disease. *Joint Bone Spine*. 2018;85(3):285-293. doi:10.1016/j.jbspin.2017.05.011
19. Scirè CA, Cavagna L, Perotti C, et al. Diagnostic value of procalcitonin measurement in febrile patients with systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(2):123-128.
20. Zhao DB, Dai SM, Liu XP, et al. Interstitial inflammation in visceral organs is a pathologic feature of adult-onset Still's disease. *Rheumatol Int*. 2011;31(7):923-927. doi:10.1007/s00296-009-1228-5
21. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1991;70(2):118-136.
22. Yamashita H, Kubota K, Takahashi Y, et al. Clinical value of ¹⁸F-fluoro-dexoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with adult-onset Still's disease: a seven-case series and review of the literature. *Mod Rheumatol*. 2014;24(4):645-650. doi:10.3109/14397595.2013.850998
23. Crouzet J, Boudousq V, Lechiche C, et al. Place of (18)F-FDG-PET with computed tomography in the diagnostic algorithm of patients with fever of unknown origin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(8):1727-1733. doi:10.1007/s10096-011-1440-6
24. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol*. 1992;19(3):424-430.
25. Fautrel B, Zing E, Golmard JL, et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81(3):194-200. doi:10.1097/00005792-200205000-00003
26. 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(235):1055-1065.