

15th Annual Congress of Iranian Rheumatology Association

فریده معمار^۱، روزبه اصالت‌منشی^۱، کمال اصالت‌منشی^۱

۱- مرکز تحقیقات بیماری‌های آوایمیون، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

ه کاشان،بلوار قطب راوندی،بیمارستان پهنشی،کروه داخلی

*email: esalat.kamal@yahoo.com Tel: +989131616775

مقدمه

بیماری استیل بزرگسالان (AOSD)یک اختلال التهابی سیستمیک نادر با علت ناشناخته است. (۱). بیماری استیل با شروع در بزرگسال، برای توصیف بیماریانی به کار می‌رود که معیارهای کامل آرتریت روماتوئید کلاسیک را ندارند (۲).

بیماری استیل بزرگسالان یک بیماری بسیار نایاب است. به نظر می‌رسد زنان کمی بیشتر از مردان مبتلا می‌شوند. (۳-۴).

اینولوژی بیماری استیل بزرگسالان ناشناخته است. فاکتورهای ژنتیک و عوامل عفونی را در ایجاد آن موثر دانسته‌اند. (۵). سائتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند y-IFN، IL-1، IL-6، IL-۱ و TNF-α به‌نظر می‌رسد نقش اصلی در پاتوژنز این بیماری دارند (۷).

علامه بالینی اصلی AOSDشامل تب نیزه‌ای با دمای اغلب بالای ۳۹ درجه، راش‌های پوستی، آرترالژی یا آرتریت واقعی می‌باشد. (۸).

یافته‌های آزمایشگاهی شامل افزایش قابل توجه CRP و ESR که در اکثر بیماران دیده می‌شود (۸)، لکوسیتوز همراه با نوتروفیلیا در حدود ۸۰ درصد بیماران وجود دارد. در بیماران آتمی و ترومبوسیتوزیس نیز به‌طور شایع وجود دارد. سطح سرمی فریتین در بیماران AOSD بالا می‌رود که می‌تواند فاکتور خوبی برای ارزیابی فعالیت بیماری باشد (۹). سیر بیماری می‌تواند بصورت مونوفازیک، پلی فازیک و یا مزمن باشد (۱۰).

در یک مطالعه در جمعیت چین شایعترین علامه شامل تب، آرتریت، راش و گلو درد بود. پاسخ فاز حاد در اکثر بیماران بصورت افزایش زیاد در سطح CRP و ESR بود. افزایش فریتین در ۷۴ درصد بیماران مشاهده شد (۱۱).

بیماری استیل بزرگسالان یک بیماری خودالتهابی سیستمیک نادر است که با علامه سه گانه کلاسیک تب، درد مفاصل و نپورات برجسته و ناموهر مشخص می‌شود (۱۲).

عفونت‌های باکتریایی به عنوان عوامل موثر در ایجاد این بیماری عنوان شده‌اند (۱۳). عوامل ژنتیکی نیز در این بیماری نقش دارند (۱۴).

اینترلوکین ۱- (IL-1) ممکن است در پیشرفت بیماری نقش داشته باشد(۱۵، ۱۶).

این بیماری در درجه اول بزرگسالان جوان بین سنین ۱۶ تا ۳۵ سال را درگیر می‌کند (۱۷).

در ۲۰ درصد بیماران در فواصل حملات تب، بیمار همچنان تب‌دار است. راش‌ها در بیماری استیل معمولاً تنه و اندام‌ها را درگیر می‌کنند. در مفاصل، فارتریت با التهاب گلو غیرچرکی شدید در بیماری استیل بزرگسالان شایع است. فارتریت می‌تواند با عودهای بیماری همراهی داشته باشد (۱۸).

در حدود نصف بیماران، لنفادنوپاتی گردنی بزرگ و کمی دردناک وجود دارد. طحال نیز ممکن است در این افراد بزرگ باشد. پریکاردیت، پلورال افیوژن و ارتشاح روی گلدرا در ۳۰ تا ۴۰ درصد دیده شده است (۱۹).

بیماری استیل می‌تواند با شمراری از بیماری‌های هماتولوژیک همراهی داشته باشد. یکی از این بیماری‌ها سندرم هموفاکوسیتیک واکنشی (HPS) است. این سندرم وقتی همراه با بیماری استیل بزرگسالان یا آرتریت سیستمیک جوانان باشد، سندرم فعال سازی ماکروفاژ (MAS) نامیده می‌شود(۱۸).

هیچ آزمون اختصاصی برای تشخیص این بیماری وجود ندارد. تشخیص معمولاً براساس ارزیابی کامل بالینی، شرح‌حال دقیق بیمار، یافته‌های آزمایشگاهی و حذف سایر اختلالات احتمالی انجام می‌شود. (۲۰).

افراد مبتلا غالباً دارای سطح بالای از گلبول‌های سفید خون (لکوسیتوز) و یا پلاکت (ترومبوسیتوز)، با سطح پایین گلبول‌های قرمز خون (آنی) هستند(۲۱).

افزایش CRP و ESR تریباً در همه بیماران مبتلا به بیماری استیل مشاهده می‌شود (۲۰).

فریتین سرم غالباً به‌طور نامتناسب در بیماری استیل بزرگسالان افزایش می‌یابد. در حدود ۷۰٪ بیماران فریتین سرم افزایش یافته است. فریتین یکی از واکنش دهنده‌های فاز حاد است که با فعالیت بیماری رابطه مستقیم دارد. بنابراین، برای ارزیابی درمان استفاده می‌شود. فریتین بالای ۳۰۰۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر در بیماری استیل گزارش شده است و حتی مقادیر بالای ۱۰۰۰۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر نیز دیده شده است. نکته قابل ذکر دیگر این است که نسبت فریتین گلیکوزیله در این بیماری نسبت به بقیهی بیماری‌های روماتولوژیک پایین است. استفاده از فریتین سرمی در تشخیص کمک کننده تر از هر یکی به تنهایی می‌باشد. وجود فریتین بالای ۵۰۰ نانوگرم همراه با فرم گلیکوزیله‌ی کمتر از ۲۰٪ برای تشخیص بیماری حساسیت ۴۳٪ و اختصاصیت ۹۴٪ دارد (۲۲).

بعلاوه، بعضی از بیماران دارای سطح بالای از AST و ALT و LDH هستند(۲۳).

سطح سرمی اینترفرون گاما و IL-6 به‌طور شایعی در این بیماری بالا است (۲۴).

سیر بالینی بیماری بصورت مونوفازیک، متناوب یا مزمن می‌باشد. تعداد زیادی فاکتور پیش‌بینی کننده زمان بیماری و پیش‌آگهی وجود دارد که شامل وجود پلی آرتریت در اوایل سیر بیماری، درگیری مفاصل لگن و شانه و نیاز به درمان با گلوکوکورتیکوئیدها برای مدت بیش از دو سال است (۲۵).

گزینه‌های اصلی درمان: داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) و گلوکوکورتیکوئیدها. عوامل بیولوژیک و داروهای ضدروماتیسمی تعدیل کننده بیماری (DMARD) است(۲۶).

Lenert، استیل‌های انجام دادند. در این مطالعه میانگین سنی بیماران ۳۲/۸ سال و یا قلیه زان(۶۸/۹٪) بود. برخی عوارض شدید مربوط به بیماری، از جمله سندرم فعال‌سازی ماکروفاژ (۴/۷٪) و سندرم زجر تنفسی حاد (۱۲/۳٪) در بیماران مشاهده شد(۲۷).

Huمطالعه‌ای در چین انجام دادند. میانگین سن شروع بیماری ۳۷/۷ بود. تب نیزه ای، نپورات و آرترالژی به‌ترتیب در ۹۸/۹، ۷۴/۱ و ۳۴/۱ درصد موارد مشاهده شد. ۸۵/۶٪ بیماران لکوسیتوز و ۹۵/۸٪ افزایش فریتین سرم داشتند. بیشترین داروهای مورد استفاده گلوکوکورتیکوئیدها (۳/۹۶ درصد)، متوترکسات (۸/۵۲ درصد) و هیدروکسی کلروکین (۷/۳۳ درصد) بودند(۲۸).

Zhang همکاران (۲۰۱۶) مطالعه‌ای با هدف بررسی ویژگی‌های بالینی و فالوآپ بیماری استیل بزرگسالان عارضه‌دار شده توسط HLH انجام دادند. به‌طور گزشتنه‌شمار موارد بیماری استیل بزرگسالان با HLH (۱۰ نفر) و بدون HLH (۲۰۵ نفر) بررسی شد. در نهایت بیان شد که در بیماران مبتلا به بیماری استیل بزرگسالان، کاهش غیرقابل توضیح سلول‌های خونی، اختلال شدید عملکرد کبد و یا هموفاکوسیتوز در مغز استخوان باید به عنوان علامه عارضه HLH در نظر گرفته شود(۲۹).

IL۱مطالعه‌ای در چین انجام دادند. ۱۵ بیمار مورد بررسی، در ۴۴ نفر شروع بیماری از سن ۲۵ تا ۳۵ سال بود. شروع بیماری از سن ۲۹ نفر شروع بیماری از سن ۲۵ تا ۳۵ سال بود. نپورات (۷۸/۶٪) و گلو درد (۴۹/۳٪) بود. پاسخ فاز حاد در بیشتر بیماران، با افزایش ESR (۷۷/۷٪) و CRP (۸٪) مشخص شد. هیپرفریتینمی در ۷۴/۱٪ موارد وجود داشت (۳۰).

Kongمطالعه‌ای در چین انجام دادند. عمده‌ترین ویژگی‌های بالینی عبارت بودند از تب نیزه ای ۱۰۰٪، نپورات ماکولوپاپولار بزرگسالی ۹۵٪، پلی آرتریت ۹۰٪، گلودرد ۷۸٪، افزایش ESR ۹۶٪ و هایپرفریتینمی ۹۹٪. به‌ترتیب ۹۵٪ و ۶۳٪ بیماران با گلوکوکورتیکوئید و سرکوب کننده سیستم ایمنی تحت درمان قرار گرفتند. (۳۱).

Magadur-Jolyمطالعه‌ای با هدف در غرب فرانسه انجام دادند. میانگین سنی جمعیت مورد مطالعه ۳۶ سال بود. سابقه آرتری در ۲/۳ از بیماران وجود داشت(۳۲).

با توجه به محدود بودن مطالعات انجام یافته در این زمینه و نبود مطالعه مشابه در منطقه ما، بر آن شدیم تا مطالعه‌ای با هدف بررسی ویژگی‌های جمعیت شناختی، علامه بالینی و نتایج فالوآپ طولانی مدت بیماری استیل بالینی بزرگسالان (AOSD) در مراجعین به درمانگاه روماتولوژی کاشان انجام دهیمAdult Onset Still's Disease, AOSD

یافته‌ها

جدول شماره ۱

متغیر	پیش‌آگهی ^۱	متوسط	p-value
جنس	مرد	۶ (۲۸/۴)	۵ (۲۱/۴)
سن	زن	۷ (۲۸/۹)	۲۰ (۸۱/۱)
BMI	کمتر از ۳۰	۹ (۲۰/۰)	۲۶ (۸۰/۰)
سن شروع بیماری	۲۰ به بالا	۸ (۲۰/۵)	۹ (۲۵/۲)
طول مدت بیماری		۲۳/۶±۳۲/۸	۲۳/۶±۳۲/۸
مصرف NSAID	دارد	۲ (۴۰/۰)	۳ (۶۰/۰)
کم	ندارد	۱۱ (۲۰/۸)	۱۴ (۷۹/۲)
دوز مصرفی پردنیزولون	متوسط	۶ (۱۸/۸)	۲۶ (۸۱/۳)
بالا	دارد	۵ (۵۰/۰)	۵ (۵۰/۰)
تأخیر در درمان اولیه	دارد	۳ (۲۰/۰)	۲۸ (۷۷/۷)
شده به درمان	بله	۱۲ (۵۵/۵)	۲۵ (۷۹/۵)
خیر	ندارد	۱ (۹/۱)	۱۰ (۹۰/۹)
HQCl	دارد	۱ (۱/۷)	۱۰ (۵۳/۳)
Mtx	دارد	۳ (۳۳/۳)	۱۰ (۴۶/۶)
HQCl+ Mtx	دارد	۱ (۳۳/۳)	۱۰ (۴۶/۶)
Protocol destiny	Continue change	۱ (۵/۹)	۱۶ (۶۶/۱)
Add	دارد	۸ (۴۰/۰)	۱۲ (۵۳/۳)
Discontinue	دارد	۳ (۲۰/۰)	۲۶ (۸۰/۰)
تجربه حداقل یکبار عود	دارد	۹ (۳۰/۰)	۲۴ (۸۵/۷)

بیمارانی که حداقل یکی از یابنده‌های Deformity limitation motion، Erosion، Disability یا Erosion، Limitation motion، Deformity یا Erosion رخ داده است به‌عنوان پیش‌آگهی ضعیف در نظر گرفته شدند.

یافته‌های جدول۱ نشان می‌دهد هیچکدام از متغیرهای مستقل شامل جنس، سن، BMI، سن شروع بیماری، طول مدت بیماری، مصرف antiTNF، دوز مصرفی پردنیزولون، تأخیر در درمان اولیه، تعهد به درمان، نوع رژیم درمانی، Protocol destiny و تجربه یکبار عود ارتباط معناداری با پیش‌آگهی بیماران ندارد (۵۰/۰-۰/۵p).

بحث و نتیجه گیری

- در مطالعه حاضر برپونده ۵۸ بیمار بررسی شد که ۸/۴۲٪ زن بودند و میانگین سنی آن‌ها ۳۸/۱۱±۲۲/۳ سال بود که بیشتر آن‌ها در گروه سنی ۳۰ تا ۴۰ سال (۴۸/۳٪) قرار داشته‌اند. در مطالعه Kalyoncu، میانگین سن بیماران در زمان تشخیص بیماری ۳۰ سال و ۵۷٪ زن بودند (۳۲). در مطالعه Zeng، ۷۲/۱٪ بیماران زن و میانگین سن در زمان تشخیص ۴۷/۵ سال بوده است (۳۴). در مطالعه Asanuma نیز ۲۲٪ بیماران زن و میانگین سن آن‌ها در زمان شروع بیماری ۴۶ سال بوده است (۳۵).
- در مطالعه حاضر شایع‌ترین علامه‌های بیماری استیل به‌ترتیب تب (۹۲/۱٪)، آرتریت (۴۲/۲٪)، راش (۴۲/۲٪) و میازی (۶۰/۳٪) بود. اسپینوگالی، لنفادنوپاتی و هیاتومگالی نیز ترتیب در ۳۲/۱، ۲۷/۶، ۱۳/۸٪ بیماران مشاهده شد. در مطالعه Zeng، راش، آرترالژی یا شروع تب شایع‌ترین علامه‌های بیماری استیل بود. در ۳۰ تا ۴۰ درصد بیماران، تب، بیمار همچنان تب‌دار است. راش‌ها در بیماری استیل معمولاً تنه و اندام‌ها را درگیر می‌کنند. در مفاصل، فارتریت با التهاب گلو غیرچرکی شدید در بیماری استیل بزرگسالان شایع است. فارتریت می‌تواند با عودهای بیماری همراهی داشته باشد (۱۸).
- در مطالعه حاضر عارضه فعال‌سازی ماکروفاژ در بیمار (۱/۷٪) مشاهده شد. در هیچ کدام از بیماران تومونی مشاهده نشد. در مطالعه Lenert،لاری ۱۰۵ بیمار مبتلا به بیماری استیل بزرگسالان ایالات متحده عوارض شدید مربوط به بیماری، شامل سندرم فعال‌سازی ماکروفاژ در ۴/۷٪ بیماران و سندرم زجر تنفسی حاد در ۱۲/۳٪ در بیماران مشاهده شد (۲۷) که نسبت به مطالعه حاضر شیوع بیشتری داشته است و احتمالاً به دلیل حجم نمونه بزرگتر، تفاوت جمعیتی یا دوره پیگیری است.
- در مطالعه حاضر افزایش ESR و فریتین فراوان ارین یافته آزمایشگاهی مشاهده شده در بیماران استیل بود، به‌طوری‌که احتمالاً به دلیل تفاوت جمعیتی، رژیم غذایی و داروی مصرفی است و نشان می‌دهد که شروع مصرف پردنیزولون در بیماران بایستی مدنظر و تحت درمان قرار گیرد.
- در مطالعه حاضر یافته‌های آزمایشگاهی مشابه علامه‌های فوق بود، هرچند شیوع کم‌خونی نسبت به مطالعه Zeng و Hu بیشتر بود که احتمالاً به‌دلیل تفاوت جمعیتی، رژیم غذایی و داروی مصرفی است و نشان می‌دهد که شروع مصرف پردنیزولون در بیماران بایستی مدنظر و تحت درمان قرار گیرد.
- گلوکوکورتیکوئیدها از جمله پردنیزولون مصرفی در بین افراد مورد مطالعه (به غیر از پردنیزولون)، هیدروکسی کلروکین (۸۹/۷٪) و متوترکسات (۶۰/۳٪) بوده است. همچنین فقط ۸/۶٪ بیماران داروهای ضد TNF دریافت کرده بودند. در مطالعه Lenert نیز سوم بیماران مبتلا به بیماری استیل استروئیدهای سیستمیک و/یا داروهای ضدروماتیسمی تعدیل کننده لنه بیماری (DMARD) خصوصاً متوترکسات دریافت کرده بودند. ۲/۵ از بیماران نیز تحت درمان داروهای ضد IL-۱ (ریتوناپت، آناکیترا و کانکیومب) و داروهای ضد TNF قرار گرفته بودند (۲۷). کمتر میزان تجویز داروهای ضد TNF و IL-۱ در مطالعه حاضر نسبت به عواملی از جمله دسترسی کمتر به دارو و هزینه تمام شده دارو بر می‌گردد. روبرگرد درمانی استروئیدهای سیستمیک و/یا DMARD استراژژی‌های اولیه‌ای که برای مدیریت تظاهرات سیستمیک و مفصلی بیماری استیل توصیه شده است، مطابقت دارد (۳۶).
- ریشش کلینیکی دریافت کرده، به‌طوریکه ۵۰٪ از بیماران پردنیزولون را در دوز ۱۰ تا ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، در ۲۵٪ بیماران در دوز بیشتر از ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن دریافت کردند (۳۸).
- در مطالعه حاضر در بیماران مورد مطالعه فراوانی تأخیر در درمان اولیه ۱۷/۴٪، تعهد به درمان ۸۱٪، ریشش بلندمدت (۱ سال و بیشتر) ۹۶/۶٪ و تجربه حداقل یک عود ۵۱/۴٪ بوده است. در مطالعه Huمشاهده شد که ۸۲/۴٪ بیماران با رژیم‌های درمانی مختلف، عمدتاً شامل گلوکوکورتیکوئیدها، متوترکسات یا هیدروکسی کلروکین، به بهبودی اولیه دست یافتند (۳۸). یافته‌های مطالعه حاضر از نظر میزان بهبودی همسو با آن‌ها است.
- در مطالعه حاضر از ۵۸ بیمار مورد مطالعه ۱۴ نفر (۲۲/۴٪) پیش‌آگهی ضعیف و ۴۴ نفر (۷۷/۶٪) پیش‌آگهی نرمال داشته‌اند. بررسی‌های آماری نشان داد که جنس، سن، BMI، سن شروع بیماری، طول مدت بیماری، مصرف antiTNF، دوز مصرفی پردنیزولون، تأخیر در درمان اولیه، تعهد به درمان، نوع رژیم درمانی، Protocol destiny و تجربه حداقل یکبار عود ارتباط معناداری با پیش‌آگهی بیماران نداشته است. با این حال در افراد دارای پیش‌آگهی ضعیف نسبت به بیماران با پیش‌آگهی نرمال طول مدت بیماری و تأخیر در درمان اولیه بیشتر بوده است. همچنین دوز مصرفی پردنیزولون بالاتر (بالای ۳۰ میلی‌گرم) بوده است و تجربه حداقل یکبار عود بیشتر بوده است.
- در مطالعه Kim و همکاران (۲۰۱۲) در کره نیز گزارش شد که تقریباً نیمی از بیماران مبتلا به بیماری استیل بزرگسالان پیش‌آگهی ضعیفی داشته و به کورتیکواستروئیدها مقاوم بودند و ESR و عدم پاسخ به کورتیکواستروئیدها معیار بوده است (۳۸). در مطالعه حاضر برخلاف مطالعات فوق هیچ یک از فاکتورهای مورد بررسی یا پیش‌آگهی بیماران ارتباط نداشت که احتمالاً به دلیل کوچک بودن حجم نمونه (۵۸ نفر) به دلیل بودن نادر این بیماری است. علاوه بر این در مطالعه حاضر ارتباط تظاهرات آزمایشگاهی و علامه بالینی با پیش‌آگهی بررسی نشد که توصیه می‌شود در مطالعات آتی مدنظر قرار گیرد.
- نتیجه‌گیری
- در مطالعه حاضر جنس، سن، BMI، سن شروع بیماری، طول مدت بیماری، مصرف antiTNF، دوز مصرفی پردنیزولون، تأخیر در درمان اولیه، تعهد به درمان، نوع رژیم درمانی، Protocol destiny و تجربه حداقل یکبار عود ارتباط معناداری با پیش‌آگهی بیماران ندارد.

مواد و روش ها

مطالعه حاضر یک مطالعه اپیدمیولوژیک توصیفی – تحلیلی(کوهورت گذشته نگر) است.

جمعیت مورد مطالعه در پوهوشی حاضر، بیماران مبتلا به استیل بزرگسالان مراجعه‌کننده به کلینیک روماتولوژی دانشگاه علوم پزشکی کاشان از سال ۱۳۸۵ تاکنون است.

برپونده تمام بیماران مبتلا به بیماری استیل بزرگسالان مراجعه‌کننده به کلینیک روماتولوژی دانشگاه علوم پزشکی کاشان ازسال ۱۳۸۵ تاکنون، که توسط پزشک روماتولوژیست و بر پایه ی معیار یاماگوچی تشخیص داده شده اند و حداقل به مدت یکسال تحت نظر پزشک روماتولوژیست بوده اند مورد بررسی قرار گرفت. معیارهای ورود و خروج رعایت شد. نمونه‌گیری در این مطالعه به روش تمام شماری صورت گرفت؛ بدین ترتیب که برپونده تمام بیماران در سترس بررسی شده و اطلاعات مورد نیاز شامل اطلاعات دموگرافیک (سن، جنس، سطح تحصیلات، سن شروع بیماری، فاصله زمانی بین شروع بیماری تا تشخیص و درمان، طول مدت بیماری، سابقه خانوادگی بیماری، استعمال سیگار، علامه بالینی، نتایج فالوآپ طولانی مدت بیماری و ریشش کامل بیماری) ثبت شد. تمامی موارد مورد بررسی در چک لیست مربوط ثبت و داده‌های مطالعه به صورت اولیه جمع‌آوری شد و در نهایت داده‌ها وارد نرم افزار تحلیل آماری SPSS شد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل ابتلا به بیماری استیل بزرگسالان بر اساس تشخیص پزشک روماتولوژیست و بر پایه ی معیار یاماگوچی و تحت نظر بودن بیمار توسط پزشک روماتولوژیست حداقل به مدت یکسال می‌باشد. معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل عدم مراجعه منظم بیمار به پزشک روماتولوژیست مربوطه است.ابزار گردآوری داده‌ها در این پوهوش چک‌لیست بود. پس از جمع‌آوری، داده‌ها کدبندی شده و وارد نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۲ شده و با استفاده از آزمون‌های آمار توصیفی: شامل میانگین ± انحراف معیار، فراوانی (%)و آزمون‌های آمار تحلیلی از جمله آزمون کای اسکوتر و دو نمونه‌ای مستقل در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

مطالعه پس از تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کاشان و اخذ ک اخلاق و پس از شرح هدف از انجام مطالعه و نحوه انجام آن به بیماران انجام شد. اطلاعات بیماران نیز کاملاً محرمانه حفظ شده و اطلاعات استفاده شده بدون ذکر هویت شخصی افراد، مورد بررسی قرار گرفت.

1. Still GF. On a form of chronic joint disease in children. Arch Dis Childhood .1941;16(87):156-77.

2. Bywaters E. Still's disease in the adult. Ann Rheumat Dis. 1971;30(2):121.

3. Bagnari V, Colina M, Ciancio G, Govoni M, Trotta F. Adult-onset Still's disease. Rheumatol Int. 2010;30(7):855-62.

4. Evensen K, Nossent H. Epidemiology and outcome of adult-onset Still's disease in Northern Norway. Scandinavian J Rheumatol. 2006;35(1):48-51.

5. 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(4):221-5.

6. Magadur-Joly C, 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 Rheumatol Dis.1995;54(7):S87-90.

7. Maria ATJ, Le Quellec A, Jørgensen C, Toutouli R, Rivière S, Gullipain P. Adult-onset Still's disease (AOSD) in the era of biological therapies: dichotomous view for cytokine and clinical expressions. Autoimmun Rev.2014;3(11):1149-59.

8. Kádár J, Petrovics E. Adult-onset Still's disease. Best Pract Res Clin Rheumatol.2004;18(5):663-76.

9. Ilou C, Papagoras C, Tsfetaki N, Voulgari PV, Drosos AA. Adult-onset Still's disease: clinical, serological and therapeutic considerations. Clin Exp Rheumatol.2013;31(1):47-52.

10. Faurel B. Adult-onset Still disease. Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol.2008;22(5):773-92.

11. Liu Z, Lu X, Tang G. Clinical features and prognosis of adult-onset Still's disease: 75 cases from China. Int J Clin Exp Med.2015;8(9):16634.

12. Cuth JJ, Medsger Jr TA, Christy WC, Herbert DC, Cooperstein LA. Adult-onset still's disease. Arthritis Rheumatism.1987;30.(2)94-186.

13. Gopalatharathnam R, Orlowsky E, Kesavulu R, Yelaminchili S. Adult onset Still's disease: a review on diagnostic workup and treatment options. Case Rep Rheumatol.2016;4(5):67-88.

14. Signant R, Rich J, Hueber A, Blank N, Lohr S, Reis A, et al. Evidence for genetic overlap between adult onset Still's disease and hereditary periodic fever syndromes. Rheumatol Int.2018;38(1):111-20.

15. Owlia MB, Mehroop R. Adult-onset Still's disease: a review. Indian J Med Sci.2009;63(5):207-21.

16. Colafanescio S, Priori R, Alessandri C, Perricone C, Pendolino M, Picarelli G, et al. IL-18 serum level in adult onset Still's disease: a marker of disease activity. Int J Inflammation.2012;12(2):33-56.

17. Senthilvel E, Papadakis A, McNamara M, Adebambo I. Adult-onset Still disease (AOSD). J Am Board Family Med.2010;23(3):418-22.

18. Faurel B. Adult-onset Still disease. Best Practice & Research Clinical Rheumatology.2008;22(5):773-92.

19. Maravani CP, Spyridakis EG, Koutsiliaris M. Adult-onset Still's disease: from pathophysiology to targeted therapies. J Inflamm Res. 2012;23(2):29.

20. Gerfaud-Valentin M, Jamilouu Y, Iwaz J, Séve P. Adult-onset Still's disease. Autoimmun Rev.2014;13(7):708-22.

21. Giacomelli R, Ruscitti P, Shenfeld Y. A comprehensive review on adult onset Still's disease. J Autoimmun.2018;93(2):24-36.

22. Meljovs S, Endeman H, Geers A, Ter Borg E. Extremely high serum ferritin levels as diagnostic tool in adult-onset Still's disease. Neth J Med.2007;65(6):212-4.

23. Siddiqui M, Putman MS, Durr AB. Adult-onset Still's disease: current challenges and future prospects. Open Access Rheumatol Res Rev.2016;8(2):17-33.

24. Mitrovic S, Faurel B. New markers for adult-onset Still's disease. Joint Bone Spine.2018;85(3):285-93.

25. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, Carrette S, Décaray F, Salusinsky-Sternbach M, et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. Med.1991;70(2):118-36.

26. Néel A, Wambli A, Tessoulin B, Bolelle J, Carpenter D, Decaux O, 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):1-10.

27. Lenert A, Oh G, Ombrello MJ, Kim S. Clinical characteristics and comorbidities in adult-onset Still's disease using a large US administrative claims database. Rheumatol.2020;59(7):1725-33.

28. Hu Q-Y, Zeng T, Sun C-Y, Luo C-N, Liu S, Ding T-X, et al. Clinical features and current treatments of adult-onset Still's disease: a multicentre survey of 517 patients in China. Clin Exp Rheumatol.2019;37(Suppl 121):S2-7.

29. Zhang Y, Yang Y, Bai Y, Yang D, Xiong Y, Zeng X. Clinical characteristics and follow-up analysis of Adult-onset Still's disease complicated by hemophagocytic lymphohistiocytosis. Clin Rheumatol.2016;35(5):1145-51.

30. Liu Z, Lu X, Tang G. Clinical features and prognosis of adult-onset Still's disease: 75 cases from China. Int J Clin Exp Med.2015;8(9):1667-78.

31. Kong X-d, Xu D, Zhang W, Zhao Y, Zeng X, Zhang F. Clinical features and prognosis in adult-onset Still's disease: a study of 104 cases. Clin Rheumatol.2010;29(9):1015-9.

32. Magadur-Joly G, Billaud E, Barrier JH, Pennec YL, Masson C, Renou P, et al. Epidemiology of adult-onset Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France. Ann Rheumat Dis.1995;54(7):S87-90.

33. Kalyoncu U, Solmaz D, Emmungli H, Yazici A, Kasifoglu T, Kimyon G, et al. Response rate of initial conventional treatments, disease course, and related factors of patients with adult-onset Still's disease: data from a large multicenter cohort. J Autoimmun.2016;69:59-63.

34. Zeng T, Zou Y-Q, Wu W-F, Yang C-D. Clinical features and prognosis of adult-onset Still's disease: 61 cases from China. J Rheumatol.2009;31-1026.[536].

35. Asanuma YF, Mimura T, Tsuboi H, Noma H, Miyoshi F, Yamamoto K, et al. Nationwide epidemiological survey of 169 patients with adult Still's disease in Japan. Modern Rheumatol.2015;25(3):393-400.

36. 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(10):1016-23.

37. Zeng Q-L, Yu Z-J, Gou J-J, Li G-M, Ma S-H, Zhang G-F, et al. Effect of convalescent plasma therapy on viral shedding and survival in patients with coronavirus disease 2019. J Infect Dis.2020;222(1):38-43.

38. Kim H-A, Sung J-M, Suh C-H. Therapeutic responses and prognosis in adult-onset Still's disease. Rheumatol Int.2012;32(5):1291-8.