



Monika Lonc¹, Andrzej Wadowski²

¹I Klinika Pediatrii i Gastroenterologii Dziecięcej Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego nr 2 im. św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie

²Klinika Reumatologii Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego nr 2 im. św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie

Choroba Stilla u 17-letniej pacjentki — opis przypadku

STRESZCZENIE

Choroba Stilla, z początkiem w wieku dorosłym, jest rzadką układową chorobą zapalną, u której podłoża leżą procesy autoimmunizacyjne. Jej odpowiednikiem jest postać systemowa młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS), która dotyczy pacjentów poniżej 16. roku życia. Etiologia schorzenia nie jest znana. Na jej rozwój mają wpływ czynniki zarówno genetyczne, jak i środowiskowe. W typowym przebiegu choroby objawy są trzy: wysoka gorączka, wysypka oraz ból lub zapalenie stawów. Niekiedy choroba Stilla przebiega z zajęciem wielu narządów; mogą wówczas dominować objawy zajęcia mięśnia sercowego i/lub osierdzia.

Laboratoryjnie stwierdza się wysokie wykładniki stanu zapalnego, odchylenia w morfologii pod postacią leukocytozy z bezwzględną neutrofilią, niedokrwistość i nadpłytkowość, biochemicznie zaś — hipertransaminazemię i hypoalbuminemię. U większości pacjentów występuje wysoki poziom

ferrytyny, która została uznana za czuły wskaźnik, pomocny w ustaleniu rozpoznania i w ocenie skuteczności leczenia. Aby rozpoznać chorobę Stilla, konieczne jest wykluczenie aktywnych zakażeń i chorób nowotworowych. W różnicowaniu bierze się pod uwagę inne układowe choroby tkanki łącznej. Groźnym powikłaniem choroby Stilla, obarczonym dużą śmiertelnością, jest zespół aktywacji makrofaga (MAS, *Macrophage Activation Syndrome*). Późnymi konsekwencjami aktywnej choroby są destrukcja i usztywnienie stawów oraz amyloidozą. W leczeniu tej jednostki chorobowej stosuje się niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz glikokortykosteroidy systemowe. Przy braku poprawy zaleca się syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh). Lekami drugiego wyboru, w postaciach choroby o przewlekłym i agresywnym przebiegu, są leki biologiczne.

Forum Reumatol. 2016, tom 2, nr 3: 142–145

Słowa kluczowe: choroba Stilla; młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów; zespół aktywacji makrofaga

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka w wieku 17 lat została przyjęta na oddział pediatrii z podejrzeniem układowej choroby tkanki łącznej.

Chora, z nieobciążonym wywiadem chorobowym i rodzinnym, przewlekłe gorączkowała, zgłaszała objawy infekcji górnych dróg oddechowych, osłabienie, ubytek masy ciała, bóle mięśniowo-stawowe, bóle brzucha oraz wysypkę. Obraz chorobowy odpowiadał uogólnionej infekcji, z tego powodu pacjentka była początkowo leczona antybiotykami na oddziale chorób zakaźnych. Wskutek braku poprawy klinicznej wysunięto podejrzenie choroby au-

toimmunizacyjnej z kręgu schorzeń reumatologicznych.

W chwili przekazania jej na oddział pediatrii w badaniu fizykalnym stwierdzono: powiększone węzły chłonne szyjne i pachowe, zaczerwienione gardło, ściszenie szmeru oddechowego u podstawy płuc, tkliwość powłok jamy brzusznej oraz cechy zapalenia stawów nadgarstkowych i skokowych. Badania laboratoryjne wykazały podwyższenie wskaźników stanu zapalnego, poziomu transaminaz, ferrytyny, D-dimerów, LDH, immunoglobulin, neutrofilii, niedokrwistość, nadpłytkowość i obniżony poziom białka. Wykonane badania mikrobiologiczne pozwoliły wykluczyć aktywne

Adres do korespondencji:

lek. Monika Lonc
I Klinika Pediatrii i Gastroenterologii
Dziecięcej
Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego
nr 2 im. św. Jadwigi Królowej
ul. Lwowska 60
35–301 Rzeszów
tel.: 17 866 40 75, 666 044 615
faks: 17 866 41 45
e-mail: monika-lonc@wp.pl

zakażenia. W testach immunologicznych uzyskano dodatni wynik przeciwciał przeciwjądrowych, w niskim mianie. Markery nowotworowe i mielogram były prawidłowe. W badaniach obrazowych uwidoczniiono płyn w jamach opłucnowych i w osierdziu, zmiany niedodmowo-zapalne w mięszu płucnym, powiększoną wątrobę, śledzionę oraz węzły chłonne obwodowe i brzuszne o charakterze odczynowym.

W trakcie procesu diagnostycznego stosowano antybiotykoterapię, leki: przeciwwirusowe, przeciwgrzybicze i objawowe. Podczas hospitalizacji obserwowano epizody hektycznej gorączki, plamisto-grudkową wysypkę zlokalizowaną na tułowiu, nasilającą się podczas wzrostu temperatury ciała; utrzymywały się objawy zapalenia stawów, a w kontrolnych badaniach — podwyższone wykładniki stanu zapalnego.

Na podstawie całościowego obrazu klinicznego postawiono rozpoznanie choroby Stilla.

Do leczenia włączono pulsy metyloprednizolonu, a następnie prednizon, uzyskując częściową poprawę stanu pacjentki. W kolejnych dniach pobytu na oddziale stan pacjentki nasunął podejrzenie rozwoju MAS. W terapii zastosowano z dobrym efektem mega dawki sterydów systemowych oraz cyklosporynę.

Pomimo zastosowanego leczenia nie udało się istotnie obniżyć aktywności choroby. Zakwalifikowano wówczas pacjentkę do leczenia tocylicumabem. Chora otrzymała tylko dwa wlewy leku, które pozwoliły na trwałe osiągnięcie remisji choroby.

W podtrzymaniu remisji podawano cyklosporynę i małą dawkę glikokortykosteroidów.

OMÓWIENIE

Choroba Stilla to ostre, wielonarządowe schorzenie, u którego podstaw leżą procesy autoimmunologiczne i autozapalne [1]. Etiologia jest nieznaną. Dotyczy osób młodych, wykazujących predyspozycję genetyczną. Kaskadę procesów immunologicznych mogą zapoczątkować wirusy, bakterie i pasożyty [2–6]. Koincydencja tych czynników prowadzi do pobudzenia komórek układu odpornościowego i wytwarzania cytokin prozapalnych: interleukiny (IL) 1, IL-6, IL-17, IL-18, IL-23), czynnika martwicy nowotworu α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*), interferonu γ [1–3, 5, 7, 8].

Do charakterystycznych objawów choroby należą gorączka, zmiany skórne i ból lub

zapalenie stawów. **Gorączka** występuje codziennie, najczęściej w godzinach popołudniowo-wieczornych, utrzymuje się kilka godzin, słabo reaguje na leki przeciwgorączkowe, ma tendencję do samoistnego ustępowania. Może być jedynym objawem choroby; w trakcie jej trwania stan ogólny pacjenta znacznie się pogarsza. **Wysypka** towarzyszy epizodom wzrostu temperatury; jest zwiewna, drobnoplamista lub grudkowa, o kolorze łososiowym, może przypominać pokrzywkę; pojawia się zazwyczaj na tułowiu i kończynach. **Ból lub zapalenie stawów** rozwija się u większości pacjentów, wykazuje największe nasilenie na szczycie gorączki. Nie zawsze występuje od początku choroby; pojawia się wówczas po objawach układowych, jest to najczęściej zapalenie wielostawowe, w przypadku aktywnego procesu może prowadzić do zmian destrukcyjnych i zarośnięcia szpar stawowych. Wiodącym objawem choroby Stilla może być zapalenie osierdzia i/lub mięśnia sercowego [6, 9].

Nieprawidłowości stwierdzone w badaniach laboratoryjnych nie są charakterystyczne i żaden wskaźnik nie jest w tej chorobie patognomiczny. U wszystkich chorych można stwierdzić podwyższone parametry stanu zapalnego: odczynu Biernackiego (OB), białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*), IL-6 oraz leukocytozę z przewagą granulocytów. U części pacjentów stwierdza się również miernie podwyższony poziom prokalcytoniny (PCT, *procalcitonin*). Związane jest to z silną indukcją syntezy PCT przez TNF- α [10]. W typowym przebiegu choroby Stilla w morfologii występują niedokrwistość typu zapalnego i reaktywna trombocytoza. Biochemiczne odchylenia od normy to zwiększone wskaźniki wątrobowe i hipoalbuminemia. U około 70% chorych można stwierdzić duże stężenie ferrytyny nieglikozyłowanej, przy jednoczesnym obniżeniu jej frakcji glikozyłowanej. Poziom ferrytyny koreluje z aktywnością choroby; zmniejsza się w okresie jej remisji i może być dobrym wskaźnikiem odpowiedzi na leczenie. Oznaczenie ferrytyny pretenduje do roli wskaźnika w tym schorzeniu i zostało wykorzystane w kryteriach klasyfikacyjnych według Fautrela. Jej poziom wzrasta także w innych jednostkach chorobowych, takich jak: hemochromatoza, nowotwory (np. rak trzustki), zakażenia, posocznica, choroba Gauchera, MAS. Badania immunologiczne charakteryzują się podwyższonym poziomem dopełniacza, immunoglobulin, nieobecnością czynnika reumatoidalnego i przeciwciał przeciwjądrowych [1–7, 9, 11, 12].

W przypadkach z dużą aktywnością choroby można radiologicznie stwierdzić zwężenie szpar stawowych w obrębie stawów promiennowo-nadgarstkowych, między kośćmi nadgarstka i w obrębie kręgosłupa szyjnego, mogące prowadzić do kościozrostu — jest to objaw charakterystyczny dla choroby Stilla [1–3, 5].

Rozpoznanie choroby Stilla jest często problematyczne. W praktyce klinicznej posiłkuje się kryteriami klasyfikacyjnymi. Najbardziej przyjęły się kryteria Yamaguchiego, mające największą czułość, oraz kryteria Fautrela, w których uwzględniono glikozylowaną postać ferrytyny [1–5, 9].

Z uwagi na podobieństwo przebiegu klinicznego choroby Stilla i postaci układowej MIZS u dzieci próbuje się wykorzystać kryteria Yamaguchiego u pacjentów pediatrycznych — zwłaszcza u tych, u których objawy zapalenia stawów nie są obecne lub występują z opóźnieniem [13].

W diagnostyce różnicowej należy brać pod uwagę uogólnione zakażenia, choroby rozrostowe, zwłaszcza układu krwiotwórczego, oraz układowe choroby tkanki łącznej.

Powikłaniem choroby Stilla zagrażającym życiu może być MAS. Należy on do wtórnych postaci limfohistocytozy hemofagocytarnej, u której podłoża leżą zaburzenia immunoregulacji prowadzące do niekontrolowanej proliferacji i aktywacji makrofagów, z nadmierną produkcją cytokin prozapalnych przy jednoczesnej dysfunkcji komórek NK (*natural killer*). W efekcie dochodzi do nacieków zapalnych i niewydolności wielonarządowej. Leczenie przyczynowe MAS obejmuje podawanie dużych dawek glikokortykosteroidów. W przypadku steroido-oporności należy zastosować cyklosporynę. Bez rozpoznania i leczenia śmiertelność w wypadku MAS wynosi 100%; w przypadku właściwej terapii mieści się w granicach około 20–38% [5, 11, 14–16].

Choroba Stilla może przebiegać jako: pojedynczy samoograniczający się epizod, nawracające epizody zaostrzeń i remisji lub przewlekła, aktywna postać prowadząca do kalectwa.

Chorzy z dominującymi objawami ogólnymi, gorączką i wysypką, pomimo ostrego początku i stanu klinicznego sugerującego zagrożenie życia, mają lepsze rokowanie aniżeli ci z zajęciem stawów, zwłaszcza biodrowych i barkowych [1–3, 5–7, 14]. Późnym powikłaniem choroby może być amyloidozą.

Leczenie choroby Stilla ma charakter objawowy. W okresie wstępnej diagnostyki oraz

w postaciach łagodnych stosuje się niesteroi-dowe leki przeciwzapalne. Podstawą leczenia są glikokortykosteroidy: prednizon w dawce 0,5–1 mg/kg mc./dobę lub metyloprednizolon 10–30 mg/kg m./dobę w dożylnych pulsach przez 3–5 dni. Większość pacjentów wymaga oprócz sterydów również syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby. U chorych z zapaleniem stawów zaleca się metotrexat w ilości 10–20 mg/tydzień; u tych z objawami ogólnymi — cyklosporynę w dawce 2,5–5 mg/kg mc./dobę. Można podawać także leflunomid, azatioprynę i chlorochinę. Leczenie wymienionymi lekami należy kontynuować od momentu uzyskania remisji przez okres co najmniej 12 miesięcy. W stanach niereagujących na standardowe leczenie można podawać immunoglobuliny 1–2g/kg mc. w ciągu 2–5 dni. Brak poprawy po syntetycznych LMPCh jest wskazaniem do zastosowania leków biologicznych blokujących cytokiny prozapalne, głównie TNF- α (etanercept, infliksymab, adalimumab), IL-1 (anakinra, rilonacept) i IL-6 (tocylizumab).

Kluczową cytokiną w patogenezie choroby Stilla jest IL-6. Jej stężenie w surowicy koreluje z aktywnością choroby. Dlatego też stosowanie tocylicumabu — inhibitora receptora IL-6 okazało się skuteczne w ciężkich postaciach choroby Stilla, a także w wypadku postaci systemowej MIZS. Podaje się go w dawce 8 mg/kg mc./dobę w odstępach co 4 tygodnie. Doświadczenia pokazują, że już po podaniu pierwszych dawek leku ustępują objawy ogólne, dochodzi do poprawy laboratoryjnej, zahamowania destrukcji stawów i do uzyskania długotrwałej remisji [1–8, 11, 13, 14, 17].

Interleukina 17 stanowi kolejny cel badań w zakresie terapii biologicznej [1].

Z chwilą rozpoznania choroby należy wdrożyć odpowiednią i systematyczną rehabilitację ruchową [1].

PODSUMOWANIE

Choroba Stilla jest schorzeniem o niejednorodnym obrazie klinicznym, sprawiającym trudności diagnostyczne. Pacjenci prezentują szereg niecharakterystycznych objawów spotykanych także w innych jednostkach chorobowych i trafiają do lekarzy wielu specjalności. Przypadek naszej pacjentki jest przykładem kilkutygodniowej, szerokiej diagnostyki i analizy klinicznej, które pozwoliły postawić ostateczne rozpoznanie choroby Stilla. Przebieg choroby był powikłany roz-

wojem MAS. Zgodnie z rekomendacjami w leczeniu stosowano glikokortykosteroidy systemowe i cyklosporynę. Z uwagi na to, że pacjentka znalazła się w grupie chorych o przewlekłym i aktywnym przebiegu choroby, zdecydowano się na wdrożenie leku biologicznego — tocylizumabu, dzięki któremu uzyskano znaczącą poprawę już po jego drugim podaniu.

Pacjentka osiągnęła stan remisji choroby, który utrzymuje się do dziś.

Rozpoznanie i leczenie choroby Still'a należy traktować jako problem interdyscyplinarny, będący wyzwaniem dla lekarza klinicysty z powodu braku jednoznacznego wskaźnika tej choroby. Istniejące kryteria klasyfikacyjne są niejednoznaczne i ostateczne rozpoznanie ustala się na zasadzie wykluczeń.

Być może dalsze badania i doświadczenia w tym zakresie pomogą nam ustalić nowe, bardziej czułe i specyficzne markery diagnostyczne tej jednostki chorobowej.

Piśmiennictwo

1. Zimmermann-Górska I. Postępy reumatologii klinicznej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2015: 121–128.
2. Zimmermann-Górska I. Choroby reumatyczne. W: Szczekliak A. Podręcznik chorób wewnętrznych. Med. Prakt., Kraków 2014: 1843–1845.
3. Puszczewicz M. Wielka Interna Reumatologia. Med. Trib. Pol., Warszawa 2010: s.239–244.
4. Kowalewska B., Roszkowska E. Trudności diagnostyczne w chorobie Still'a z początkiem w wieku dorosłym w materiale własnym. Reum. 2007; 45: 177–185.
5. Leszczyński P., Pawlak-Buś K., Szafrński T. Choroba Still'a u dorosłych jako przyczyna gorączki o niejasnej etiologii. Borgis – Post. Nauk Med. 2012; 2: 120–127.
6. Krishna K., Jain G.N., Topiwala K. Adult onset Still's disease — A test of the clinician's perseverance. JIACM 2013; 14: 263–265.
7. Kasprzyk E., Puszczewicz M., Kołczewska A., Pietrzak-Kaczmarek H. Tocilizumab w opornej na leczenie chorobie Still'a u dorosłych — opis przypadku i przegląd piśmiennictwa. Reum. 2012; 50: 238–242.
8. Rutkowska-Sak L., Majdan M., Tlustochowicz M., Tlustochowicz W. Przewlekłe zapalenia stawów — przejście od reumatologa pediatry do reumatologa dorosłych. Zalecenia Zespołu Ekspertów przy konsultancie Krajowym w dziedzinie reumatologii (zalecenia w kontekście uwarunkowań związanych z przestrzeganiem zapisów programów terapeutycznych). Reum. 2013; 51: 259–264.
9. Biłska A., Wilińska E., Szturmowicz M. i wsp. Nawracające wysiękowe zapalenie osierdzia w przebiegu choroby Still'a u dorosłych — opis dwóch przypadków. Pneumonol. Alergol. Pol. 2011; 79: 215–221.
10. Maciejewska-Stelmach J., Śliwińska-Stańczyk P., Łącka J. Znaczenie prokalcytoniny w zapalnych chorobach tkanki łącznej. Reum. 2007; 45: 40–45.
11. De Benedetti F., Schneider R. Juvenile idiopathic arthritis. W: Cassidy J., Petty R., Laxer R., Lindsley C. Textbook of Pediatric Rheumatology. Saund. Elsev., Philadelphia 2005: 244–247.
12. Miczke A., Waśniewski M., Straburzyńska-Migaj E. i wsp. Zapalenie mięśnia sercowego jako pierwszy objaw choroby Still'a u dorosłych. Kardiol. Pol. 2009; 67: 884–886.
13. El Hamshary A., Marzouk H., Khalifa N., El Sawy D. Znaczenie stosowania kryteriów Yamaguchi u osób z podejrzeniem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów w przypadku braku objawów zapalenia stawów. Reum. 2014; 52: 362–368.
14. Suszek D., Koszarny A., Jeleniewicz R. i wsp. Leczenie biologiczne w ciężkiej postaci choroby Still'a — opis przypadku. Wiad. Lek. 2015; 68: 104–107.
15. Zoń-Giebel A., Giebel S. Zespół aktywacji makrofagów — reaktywna postać limfohistiocytozy hemofagocytarnej. Reum. 2008; 46: 21–26.
16. Rojek-Margas B., Śliwowska B., Bucka J. Zespół aktywacji makrofaga. Reum. 2013; 51: 459–466.
17. Prais K., Fliciński J., Brzosko M. Cyklosporyna A w leczeniu choroby Still'a. Reum. 2006; 44: 381–383.

Monika Lonc¹, Andrzej Wadowski²¹Klinika Pediatrii i Gastroenterologii Dziecięcej Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego nr 2 im św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie²Klinika Reumatologii Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego nr 2 im. św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie

Still disease in a 17 year old patient — case report

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Monika Lonc, Andrzej Wadowski. Choroba Still'a u 17-letniej pacjentki — opis przypadku. Forum Reumatol. 2016, tom 2, nr 3: 142–145.
Należy cytować wersję pierwotną.

ABSTRACT

Adult-onset Still disease is a rare systemic inflammatory disease which is caused by autoimmune processes. Adult-onset Still disease has its equivalent in children under 16 year old as Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. The etiology of this disease is still unknown. Both genetic susceptibility and environmental factors play significant role in its pathogenesis. Adult-onset Still disease has a typical symptomatic triad which includes: high fever, rash and complaint of joint pain or inflammation. Although it can occur with multisystemic manifestation, with leading symptoms of cardiac involvement concerning cardiac muscle and/or pericardium. Laboratory studies include raised inflammatory markers, abnormalities in complete blood count such as leucocytosis with raised number of neutrophils, anemia and thrombocytosis, abnormalities in biochemical panel — hipertransaminasemia, hypoalbuminemia. An additional lab finding is the raised level of ferritin which occurs majority of patients.

Therefore it was established as a sensitive indicator which could be helpful in evaluating both diagnosis and response to treatment. To establish diagnosis it is necessary to exclude active infections and oncologic disorders. In differential diagnosis other systemic soft tissue diseases should be considered. A dangerous implication of Still disease could be a hemophagocytic syndrome with high morbidity. Both joint destruction and stiffness as well as amyloidosis are considered to be late implications of active form of Still disease.

As for management of this disease, pharmacologic therapy consists of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and systemic corticosteroids. If there is no adequate response to the before mentioned therapy, disease-modifying antirheumatic drugs should be implemented. Second line treatment as for aggressive and chronic types of Still disease is based on biologic agents.

Forum Reumatol. 2016, tom 2, nr 3: 142–145

Słowa kluczowe: still disease; juvenile idiopathic arthritis; hemophagocytic syndrome

CASE REPORT

A 17-year-old female patient was admitted to the Paediatric Ward with suspicion of the systemic connective tissue disease.

The patient, with no significant past medical and family history, complained of chronic fever, upper respiratory tract infection, weakness, weight loss, musculoskeletal pain, abdominal pain and rash. The clinical presentation suggested general infection therefore the patient initially received antibiotics in the Infectious Diseases Unit. Due to no clinical improvement an autoimmune disorder of a rheumatoid disease group was suggested.

At the time of readmission to the Paediatric Ward the physical exam revealed: enlarged

cervical and axillary lymph nodes, a red throat, the diminished breath sounds bilaterally at the base of the lungs, tenderness of the abdominal wall and symptoms of bilateral ankle and wrist joints inflammation. The laboratory workup revealed elevated acute phase reactants, increased activity of transaminases, hyperferritinemia, high d-dimers, elevated level of lactic dehydrogenase (LDH), hypergammaglobulinemia, high neutrophils count, anaemia, thrombocytosis and hypoproteinaemia. The microbiologic surveys ruled out active infections. The immunologic tests were positive for antinuclear antibodies but at a nonsignificant titre.

The level of tumour markers and bone marrow cytological evaluation (myelogram) were normal.

Correspondence address:

lek. Monika Lonc
I Klinika Pediatrii i Gastroenterologii
Dziecięcej
Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego
nr 2 im. św. Jadwigi Królowej
ul. Lwowska 60
35–301 Rzeszów
tel.: 17 866 40 75, 666 044 615
faks: 17 866 41 45
e-mail: monika-lonc@wp.pl

The imaging examination showed pleural and pericardial effusions, atelectasis and symptoms of the interstitial lung inflammation, hepatosplenomegaly, enlarged reactive peripheral and abdominal lymph nodes.

During the diagnostic process the patient received antibiotics and antiviral, antifungal and symptomatic drugs. During patient's hospitalization, one could observe a reoccurring hectic fever, maculopapular rash located on the trunk that was exacerbated with a rise of the body temperature, persisting symptoms of the joints inflammation and elevated acute phase reactants.

The diagnosis of Still's disease was made based on the clinical presentation.

The patient was started on methylprednisolone pulses followed by prednisone administration. A partial improvement of patient's clinical status was achieved. In the subsequent days of the hospitalization patient's condition suggested development of the macrophage activation syndrome (MAS). The effective treatment consisted of mega doses of systemic corticosteroids and cyclosporine.

Despite the implemented treatment there was no significant reduction in the Still's disease activity. Therefore the patient was qualified to receive tocilizumab. After administration of only two infusions of the drug a stable disease remission was achieved.

Cyclosporine and low dose of glucocorticoids were used in the remission maintenance treatment.

DISCUSSION

Still's disease is an acute, multiorgan disorder with autoimmunological and autoinflammatory background [3]. The aetiology is unknown. The disease affects younger people with some genetic predisposition. The cascade of the immunological processes may be triggered by some bacteria, viruses or parasites [1, 2, 5, 6, 10]. The coincidence of aforementioned factors leads to the activation of the immunocompetent cell and increased production of the proinflammatory cytokines: IL1, IL6, IL18, IL17, IL23, TNF alfa, interferon gamma [1–3, 6, 13, 17].

The characteristic triad of symptoms includes fever, skin changes and ache or inflammation of the joints:

- the fever- is a high spiking, quotidian, occurs usually in the late afternoon and in the evening, last for several hours, the return

of normal temperature is spontaneous, the antipyretic agents are not effective, cannot present as the isolated disease symptom, during the febrile episode the patient's condition deteriorates;

- rash- accompanies the fever peaks, is evanescent, macular or papular, salmon-pink, may resemble an urticaria, is usually located on the trunk and upper and lower extremities;
- arthralgia or arthritis- develops in the majority of patients, is exacerbated at the fever peak, may not be present at the disease onset, can be heralded by the systemic symptoms, usually presents as a polyarthritis, the active inflammatory process may result in joints destruction and joint space narrowing/sclerosis.

Also heart muscle inflammation or pericarditis may present as a leading symptom of Still's disease [9, 10].

There are no abnormalities in the laboratory workup characteristic for Still's disease and no known marker is pathognomonic of this disease.

Raised up acute phase reactants: erythrocytes sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), IL6, neutrophilic leucocytosis. In some patients a moderate elevation of the procalcitonin (PCT) is detected. Synthesis of the procalcitonin strongly induced by the TNF alfa [14]. A haematological workup reveals anaemia of inflammatory disease and reactive thrombocytosis. Elevated liver enzymes (transaminases) and hypoalbuminemia are the most common biochemical abnormalities. In nearly 70% of patients a high concentration of the non-glycosylated ferritin fraction and concomitant decrease of its glycosylated fraction. The ferritin level correlates with Still's disease activity. It decreases during the remission period and may be a good marker of the response to treatment. Monitoring of the ferritin level pretends to become a diagnostic marker of Still's disease and has been included in the Fautrel criterion. The ferritin level is raised up also in other diseases as: hemochromatosis, neoplasms (e.g. pancreas cancer), infections, sepsis, Gaucher disease, macrophage activation syndrome. Immunological tests are characterized by elevated level of the complement and immunoglobulins as well as negative results of rheumatoid factor and antinuclear antibodies testing [1–6, 8–10, 13].

In case of highly active disease the radiological imaging may reveal the narrowing of

the radiocarpal, carpometacarpal and cervical joints spaces, that may lead to the synostosis – a characteristic symptom of the Still's disease [1–3, 6].

The diagnosis of Still's disease is often problematic. In the clinical practice some classification criteria are used. The most commonly applied is Yamaguchi criteria (the most sensitive) and Fautrel criteria including the glycosylated fraction of ferritin [1–3, 5, 6, 9].

Taking into consideration the similarity of the clinical course of the Still's disease and systemic onset JIA in children, one attempts to apply the Yamaguchi criteria in the paediatric patients, especially in ones with non or late occurrence of the arthritis symptoms [11]. The differential diagnosis should rule out general infections, proliferative diseases, especially of the hematopoietic system and systemic connective tissue diseases. A macrophage activation syndrome may be a life threatening complication of Still's disease. MAS is one of the secondary forms of hemophagocytic lymphohistiocytosis, caused by the disorder of the immunoregulation processes that result in uncontrolled proliferation and activation of the macrophages, excessive proinflammatory cytokines production and simultaneous natural killers (NK) cells dysfunction. As the result of aforementioned processes the inflammatory infiltrations and a multiorgan insufficiency develops.

The causative treatment of the MAS includes administration of high doses of glucocorticoids. In the case of steroid resistance cyclosporine should be implemented.

If not diagnosed and promptly treated, the mortality of the MAS syndrome reaches 100%. If MAS is appropriately treated the mortality rate is 20–38% [4, 6, 7, 15, 16].

Still's disease may present itself as: a single, self-limiting episode, reoccurring episodes of exacerbations and remissions of the disease or chronic active pattern leading to severe disability/mortality.

Patients with domination of general syndromes, fever and rash, despite the severe disease onset and poor clinical state, suggesting life threatening conditions, have better prognosis than the ones with joints involvement (chronic articular disease), especially of hips and shoulders joints [1–3, 6, 7, 10, 13]. Amyloidosis may occur as a late complication of Still's disease.

The treatment of Still's disease has a symptomatic character. During the early diagnosing and in mild forms the nonsteroidal anti-inflammatory drugs are applied. The basic treating agents are glucocorticoids: predniso-

ne, dose: 0.5–1 mg/kg/day or methylprednisolone, dose: 10–30 mg/kg/day as intravenous pulses over 3–5 days. The majority of patients require, despite the use of steroids, an addition of the synthetic disease modifying antirheumatic drugs.

In patients with joints inflammation the use of methotrexate, at a dose 10–20 mg/week, and in the ones with general symptoms — cyclosporine at a dose 2.5–5 mg/kg/day. The administration of leflunomide, azathioprine and chloroquine may be considered. The treatment with aforementioned agents should be continued over at least 12 months since the achievement of the remission. In case of the resistance to the standard treatment one may administer immunoglobulins at a 1–2 g/kg over 3–5 days. No improvement on synthetic disease modifying antirheumatic drugs is an indication for the use of the biological agents blocking proinflammatory cytokines, mainly TNF- α (etanercept, infliximab, adalimumab), IL1 (anakinra, rilonacept) and IL6 (tocilizumab).

A key cytokine in the pathogenesis of Still's disease is IL6. Its serum concentration correlates with disease activity. Therefore the use of tocilizumab — an IL6 receptor inhibitor — was proven to be effective in severe forms of Still's disease and also in the systemic form of sJIA.

Tocilizumab is administered at the dose of 8 mg/kg/day every 4 weeks. The clinical experiences show that already after the administration of the first drug doses the general symptoms subside, there is a remarkable improvement in laboratory test results, no further joints destruction and an achievement of long-lasting remission [1–7, 10–13, 17].

Interleukin 17 is a next target investigated in the biological therapy of Still's disease.

Once the Still's disease is diagnosed an appropriate and systematic musculoskeletal rehabilitation should be implemented.

SUMMARY

Still's disease has a heterogeneous clinical presentation that makes the diagnosis challenging. Patients present a range of nonspecific symptoms also observed in many different medical entities for which they are referred to different specialists.

The case of the presented patient is an example of a several weeks', comprehensive diagnostics and clinical analysis that finally allowed to establish the diagnosis of Still's disease. The course of the disease was complicated by the macrophage activation syndrome.

Following the recommendations the treatment consisted of systemic glucocorticoids and cyclosporine. Taking into consideration that the patient had a chronic and active disease pattern, she was qualified to receive a biological drug — tocilizumab — that resulted in a significant improvement already after two drug infusions.

The patient achieved a stable and ongoing disease remission.

The diagnosis and treatment of Still's disease should be considered a multidisciplinary task challenging each clinician due to the absence of a pathognomonic marker of this disease.

The existing classification criteria are not unequivocal and finally the diagnosis is made based on excluding other medical disorders.

Further investigations and clinical experience may help to establish new, more sensitive and more specific diagnostic markers in Still's disease.

Reference

1. Zimmermann-Górska I. Postępy reumatologii klinicznej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2015: 121–128.
2. Zimmermann-Górska I. Choroby reumatyczne. W: Szczeklik A. Podręcznik chorób wewnętrznych. Med. Prakt., Kraków 2014: 1843–1845.
3. Puszczewicz M. Wielka Interna Reumatologia. Med. Trib. Pol., Warszawa 2010: s.239–244.
4. Kowalewska B., Roszkowska E. Trudności diagnostyczne w chorobie Still'a z początkiem w wieku dorosłym w materiale własnym. Reum. 2007; 45: 177–185.
5. Leszczyński P., Pawlak-Buś K., Szafranski T. Choroba Still'a u dorosłych jako przyczyna gorączki o niejasnej etiologii. Borgis – Post. Nauk Med. 2012; 2: 120–127.
6. Krishna K., Jain G.N., Topiwala K. Adult onset Still's disease — A test of the clinician's perseverance. JIACM 2013; 14: 263–265.
7. Kasprzyk E., Puszczewicz M., Kołczewska A., Pietrzak-Kaczmarek H. Tocilizumab w opornej na leczenie chorobie Still'a u dorosłych — opis przypadku i przegląd piśmiennictwa. Reum. 2012; 50: 238–242.
8. Rutkowska-Sak L., Majdan M., Tlustochowicz M., Tlustochowicz W. Przewlekłe zapalenia stawów — przejście od reumatologa pediatrii do reumatologa dorosłych. Zalecenia Zespołu Ekspertów przy konsultancie Krajowym w dziedzinie reumatologii (zalecenia w kontekście uwarunkowań związanych z przestrzeganiem zapisów programów terapeutycznych). Reum. 2013; 51: 259–264.
9. Biłska A., Wilińska E., Szturmowicz M. i wsp. Nawracające wysiękowe zapalenie osierdzia w przebiegu choroby Still'a u dorosłych — opis dwóch przypadków. Pneumonol. Alergol. Pol. 2011; 79: 215–221.
10. Maciejewska-Stelmach J., Śliwińska-Stańczyk P., Łącki J. Znaczenie prokalcytoniny w zapalnych chorobach tkanki łącznej. Reum. 2007; 45: 40–45.
11. De Benedetti F., Schneider R. Juvenile idiopathic arthritis. W: Cassidy J., Petty R., Laxer R., Lindsley C. Textbook of Pediatric Rheumatology. Saund. Elsev., Philadelphia 2005: 244–247.
12. Miczke A., Waśniewski M., Straburzyńska-Migaj E. i wsp. Zapalenie mięśnia sercowego jako pierwszy objaw choroby Still'a u dorosłych. Kardiol. Pol. 2009; 67: 884–886.
13. El Hamsary A., Marzouk H., Khalifa N., El Sawy D. Znaczenie stosowania kryteriów Yamaguchi u osób z podejrzeniem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów w przypadku braku objawów zapalenia stawów. Reum. 2014; 52: 362–368.
14. Suszek D., Koszarny A., Jeleniewicz R. i wsp. Leczenie biologiczne w ciężkiej postaci choroby Still'a — opis przypadku. Wiad. Lek. 2015; 68: 104–107.
15. Zoń-Giebel A., Giebel S. Zespół aktywacji makrofagów — reaktywna postać limfohistiocytozy hemofagocytarnej. Reum. 2008; 46: 21–26.
16. Rojek-Margas B., Śliwowska B., Bucka J. Zespół aktywacji makrofaga. Reum. 2013; 51: 459–466.
17. Prajs K., Fliciński J., Brzosko M. Cyklosporyna A w leczeniu choroby Still'a. Reum. 2006; 44: 381–383.