

\*Piotr Leszczyński<sup>1,2</sup>, Katarzyna Pawlak-Buś<sup>1,2</sup>, Tomasz Szafranski<sup>1</sup>

## Choroba Stilla u dorosłych jako przyczyna gorączki o niejasnej etiologii\*\*

### Adult onset Still's disease as the cause of fever of unknown etiology

<sup>1</sup>Oddział Reumatologii i Osteoporozy, Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. J. Strusia w Poznaniu

Ordynator Oddziału: dr hab. med. Piotr Leszczyński

<sup>2</sup>Katedra Fizjoterapii, Reumatologii i Rehabilitacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Kierownik Katedry: prof. dr hab. med. Włodzimierz Samborski

#### Streszczenie

Choroba Stilla u dorosłych (ang. *adult-onset Still's disease*) jest układowym procesem zapalnym o nieznannej etiologii, który w początkowym ostrym przebiegu należy różnicować z zakażeniem septycznym. Choroba jest kombinacją wielu objawów klinicznych i zmian laboratoryjnych, ale najczęściej dominuje wysoka gorączka, zapalenie stawów, wysypka skórna o charakterze plamisto-grudkowym i leukocytoza. Nie mniej objawy układowe, takie jak: powiększenie wątroby, śledziony, zapalenie płuc, czy zapalenie mięśnia sercowego lub osierdza pojawiają się często.

Postawienie rozpoznania jest często problematyczne i wymaga wieloletniego doświadczenia. Mimo różnego profilu cytokin zapalnych (interleukina-1, interleukina-6, TNF- $\alpha$ , interferon- $\gamma$ ) to jedynie objawy kliniczne różnicują chorobę Stilla u dorosłych z innymi chorobami, a szczególnie ze stanem septycznym. Wydaje się, że najbardziej przygotowanym specjalistą – konsultantem w prowadzeniu takich chorych jest reumatolog kliniczny o dużym doświadczeniu internistycznym. Nie istnieje pojedynczy potwierdzający test diagnostyczny, a kryteria klasyfikacyjne i wskaźniki oceniające aktywność choroby nie zostały ustalone ostatecznie. Leczenie ma charakter objawowy, gdyż nie ma randomizowanych badań klinicznych, a zalecenia opierają się na doświadczeniach retrospektywnych, opisach przypadków i mają słabą siłę dowodu naukowego.

Lekiem z wyboru są glikokortykosteroidy podawane w dużych dawkach oraz metotreksat. Leczenie biologiczne jest stosowane jako terapia drugiej linii, wymaga dalszych badań i ocen.

Słowa kluczowe: choroba Stilla u dorosłych, gorączka, leukocytoza, zapalenie stawów, leczenie

#### Summary

Adult-onset Still's disease (AOSD) is a systemic inflammatory disease of unknown etiology to be differentiate with sepsis in first period of active process. AOSD is characterized by a combination of several clinical symptoms and laboratory disturbances but predominantly high spiking fever, arthritis, maculopapular salmon rash and leukocytosis can appeared. However, systemic manifestations as hepatomegaly, splenomegaly, pneumonia, myocarditis and pericarditis may often occur.

The diagnosis of AOSD is often problematic and require clinical experience. Despite of various pro-inflammatory cytokine profiles (interleukin-1, interleukin-6, interleukin-18, TNF- $\alpha$ , interferon- $\gamma$ ) only clinical manifestations can differentiate AOSD from others active diseases and particular from systemic sepsis. It seems that clinical rheumatologist with good internal medicine background is the best prepared consulting – specialist who should take care of these patients for a long time. There is no single diagnostic test to confirm AOSD also classification – diagnostic criteria and activity indexes did not be yet established. The treatment oriented to control and symptoms and signs.

There are no randomized controlled clinical trials in AOSD so scientific evidence for therapy is poor. Recommendations derived from retrospective analysis and several case reports. The first choice of treatment are high doses of corticosteroids and methotrexate. Biologic agents are second line therapy and their application require further studies and evaluations.

Key words: adult onset Still's disease, fever, leukocytosis, arthritis, treatment

#### WSTĘP

Choroba Stilla u dorosłych (ang. *adult onset Still's disease*) jest układowym ostrym procesem zapalnym o

nieznanej etiologii, charakteryzującym się współistnieniem zespołu określonych objawów klinicznych oraz zaburzeń w badaniach laboratoryjnych. Cechą najbar-

\*\*Praca dedykowana Panu Profesorowi Eugeniuszowi J. Kucharzowi z okazji sześćdziesiątych urodzin.

dzień charakterystyczną jest wysoka uporczywa gorączka o charakterze heptycznym, pojawiająca się szczególnie w godzinach wieczornych, bóle stawów z cechami zapalenia stawów często z występowaniem wysięku, bóle mięśniowe oraz plamisto-grudkowa wysypka skórna (ang. *Still's rash*) w kolorze łososiowym szybko pojawiająca się i znikająca przy szczytach temperatury.

Objawy kliniczne przypominają opisaną w 1897 roku przez Sir George Frederick Stilla u 22 dzieci jednostkę chorobową znaną obecnie pod nazwą młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów w postaci uogólnionej (1). Natomiast termin choroba Stilla u dorosłych został wprowadzony do reumatologii przez Erica Bywatera w 1971 roku, kiedy to opisano 14 dorosłych, którzy mimo objawów ze strony stawów nie spełniali kryteriów rozpoznania reumatoidalnego zapalenia stawów, a przebiegiem klinicznym przypominali chorobę Stilla u dzieci (1-3).

Choroba Stilla jest rozpoznawana stosunkowo rzadko i przede wszystkim powinna być różnicowana z gorączką septyczną. Najczęściej jednak ostateczna diagnoza jest przypadkowa, gdyż jej przebieg jest bardzo nietypowy oraz nie istnieją żadne jednoznaczne pojedyncze testy diagnostyczne, ani badania histopatologiczne potwierdzające rozpoznanie. Mimo że występuje na całym świecie i to niezależnie od płci, jednak najczęściej w dwóch przedziałach wiekowych: od 15. do 25. roku życia i od 36. do 46. roku życia. Nie istnieją dobre badania epidemiologiczne na temat jej występowania. Występowanie szacuje się na 0,16 lub 0,22 lub 0,34 przypadków na 100 000 osób (odpowiednie dane z populacji we Francji, Holandii i Japonii) (1-6).

#### PATOGENEZA

**Etiologia choroby jest nieznana, aczkolwiek retrospektywne analizy wykazują pewną predyspozycję**

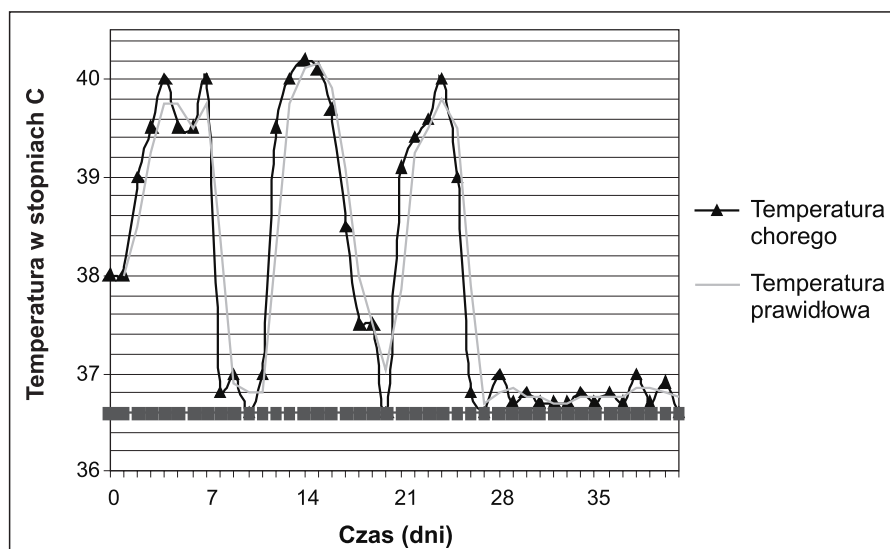
**genetyczną do zachorowania u osób będących nosicielami antygenów: HLA-B17, B18, B35 oraz DR2.** Niestety część badań tym doniesieniom zaprzecza, upatrując korelacje występowania objawów klinicznych z obecnością HLA-B14, DR7, Bw35, Cw4 oraz DR4 i Dw6 (1).

Wśród czynników infekcyjnych, które mogłyby powodować zachorowanie podejrzewa się: wirus różyczki, echowirus 7, wirus świnki, wirus Epstein-Barr, cytomegalowirus, wirusy grypy i paragrypy, parowirus B19, wirusy z grupy coxsackie B4, adenowirusy, wirus opryszczki 6, wirus HBV i HCV, a także zakażenia mykoplazmami, chlamydiami, pałeczkami brucellozy, borelii oraz yersinii (1-4). Niemniej żaden związek nie został do tej pory dobrze udokumentowany i obecnie nie ma dowodu na to, że choroba Stilla u dorosłych ma charakter reaktywnego zapalenia stawów.

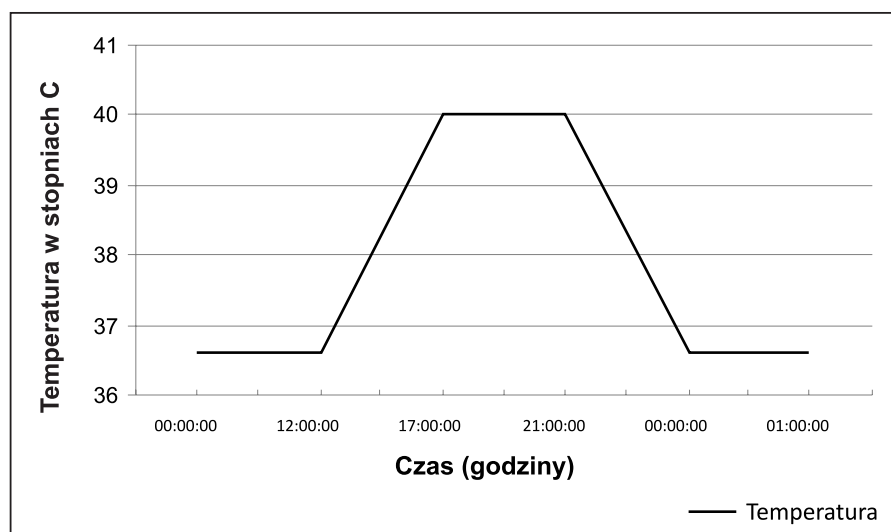
W niektórych badaniach sugeruje się wysoką aktywność immunologiczną w tej grupie chorych z nadprodukcją następujących cytokin: interleukiny-1, interleukiny-6, interleukiny-18, TNF  $\alpha$  i interferonu- $\gamma$ . Obecnie prowadzone są już badania kliniczne z podawaniem leków antycytokinowych, które mogą znosić objawy gorączki, leukocytozy oraz zmniejszyć produkcję białek ostrej fazy, co jest bardzo istotne z punktu widzenia klinicznego (1, 4, 5).

#### OBJAWY KLINICZNE

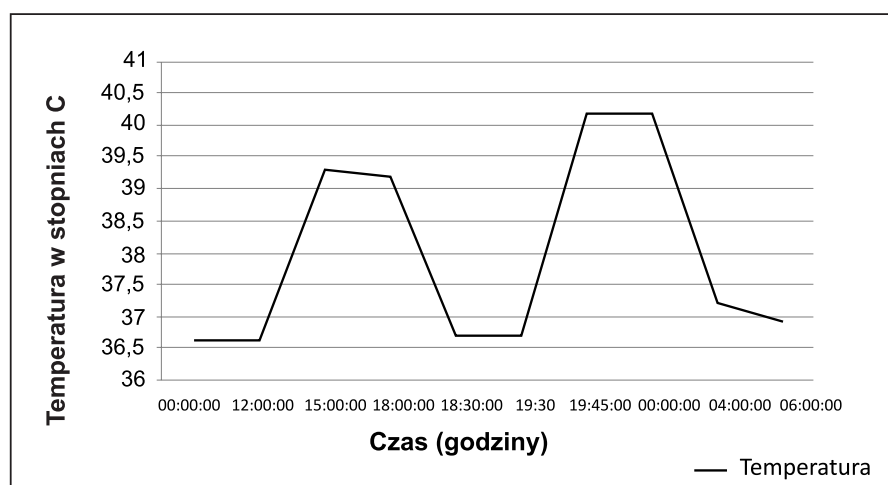
**Początek choroby jest w 70% przypadków niezwykle ostry i dynamiczny z wysoką gorączką.** Najczęściej mamy do czynienia z jednym lub dwoma szczytami gorączki w ciągu dnia, z reguły w godzinach popołudniowo-wieczornych lub porannych. Temperatura z reguły przekracza 39°C i trwa około 4 godzin. Takie cykle wzrostu temperatury powtarzają się regularnie w ciągu kolejnych dni. Gorączka często ustępuje samistnie, nawet bez podawania leków przeciwgorączkowych, co jest w pewnym sensie cechą bardzo charakterystyczną i może ułatwiać rozpoznanie (ryc. 1-3).



Ryc. 1. Przykładowy tor gorączkowy w ciągu pierwszych 6 tygodni choroby.



Ryc. 2. Przykładowy jednoczyszty tor gorączkowy w ciągu doby.



Ryc. 3. Przykładowy dwuszczytowy tor gorączkowy w ciągu doby.

Wysokiej temperaturze ciała towarzyszy wysypka plamisto-grudkowa o kolorze łososiowym, występująca najczęściej na kończynach i tułowiu. **Charakterystyczny dla tej wysypki jest objaw Koebnera.** Czasami ma charakter swędzący i dlatego często jest mylona z wysypką alergiczną. W sensie histologicznym jest to zapalenie okołonaczyniowe warstwy powierzchniowej skóry z naciekami limfocytów i histiocytów, a w badaniach immunohistochemicznych stwierdza się odkładanie w ścianie naczyń składowej C3 komplementu (1-4).

Objawy stawowe dotyczą prawie 100% chorych. Początkowo są z reguły średnionasilone, przemijające i dotyczą niewielu stawów najczęściej kolanowych, skokowych, nadgarstkowych, łokciowych, barkowych i rzadko międzypaliczkowych bliższych. W późniejszym okresie choroby dochodzi do nasilenia dolegliwości bólowych, wysięków z występowaniem płynu zapalnego oraz zmian destrukcyjnych o charakterze symetrycznym. W stawach nadgarstka może dojść

nawet do całkowitego zarośnięcia szpar stawowych po 1,5 do 3 lat aktywnej choroby. Bóle i osłabienie mięśniowe występują w 50-80% przypadków i ma charakter niezapalny, związany raczej z występującą gorączką. Jednak czasami obserwuje się niewielkie zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej i aldolazy, co jednak nie ma istotnego znaczenia klinicznego (1, 3-6).

Ostre zapalenie gardła występuje u 70% chorych natomiast powiększenie wątroby i śledziony w 50-75%. Opisano kilka przypadków piorunującego zapalenia wątroby z jej niewydolnością w przebiegu choroby Stilla. Powiększenie węzłów chłonnych w obrębie szyi jest również objawem charakterystycznym i pojawia się w około 50% przypadków (1). W badaniach histochemicznych pobranych węzłów chłonnych stwierdza się poliklonalną aktywację komórek B. Objawy ze strony układu krążenia i układu oddechowego, często powodują wiele problemów diagnostycznych. Może dochodzić do zapalenia mięśnia sercowego (7) lub zapalenia osierdzia oraz przejściowych nacieków zapalnych mięszu płuc-

nego z odczynem opłucnowym, prowadzących nawet do ostrej niewydolności oddechowej. Objawy hematologiczne pojawiają się niezmiernie rzadko jako zespół hemolityczno-mocznicowy oraz wysypka skórna, związana z małopłytkowością.

**W różnicowaniu należy uwzględnić:** choroby ziarniniakowate (sarkoidozę, chorobę Leśniowskiego i Crohna, czy idiopatyczne ziarniniakowate zapalenie wątroby), zapalenia naczyń (zapalenie wielotętnicze, ziarniniakowatość Wegnera, chorobę Takayasu, czy chorobę posurowiczą), choroby zakaźne, choroby nowotworowe (białaczki i szczególnie chłoniaki, angioblastyczną limfadenopatię), choroby tkanki łącznej (mieszana choroba tkanki łącznej czy nawet toczeń rumieniowaty układowy).

**Chorych można podzielić na 3 grupy w zależności od przebiegu choroby po około 1/3 przypadków:**

1. Pojedynczy samoograniczający się epizod z ostrym układowym przebiegiem (gorączka, hepatosplenomegalia, zajęcie błon surowiczych i wysypka skórna) z remisją w ciągu 1 roku po zachorowaniu.
2. Nawracające epizody zaostrzeń, niekoniecznie z zajęciem stawów z osiągnięciem całkowitej remisji między nawrotami.
3. Przewlekła aktywna postać z zajęciem przede wszystkim stawów, które może nawet prowadzić do ich destrukcji i konieczności naprawczych zabiegów ortopedycznych.

Chorzy z postacią układową, mimo bardzo ostrego początku i często stanu klinicznego sugerującego bezpośrednie zagrożenie życia, mają lepsze późne rokowanie, a powikłania pojawiają się niezmiernie rzadko. Natomiast przewlekła postać z aktywnym zajęciem wielu stawów wysypką skórą oraz zajęciem stawów barkowych i stawów biodrowych rokuje gorzej niż postać układowa (1, 3-6).

#### ZMIANY W WYNIKACH BADAŃ LABORATORYJNYCH

Zmiany stwierdzone w badaniach laboratoryjnych są odzwierciedleniem aktywnego ostrego procesu zapalnego, ale nie są charakterystyczne dla choroby Stilli u dorosłych i żadne oznaczenie nie może pretendować do roli wskaźnika patognomicznego w tej chorobie. Podobnie nie stwierdza się zależności między rozpoznaniem i aktywnością choroby a występowaniem lub nie w surowicy chorych czynnika reumatoidalnego oraz przeciwciał przeciwwądrowych. W przypadkach typowych są one prawie zawsze nieobecne. Odczyn opadania krwinek czerwonych jest bardzo przyspieszony często trzycyfrowy, podobnie stężenie białka C-reaktywnego. Najczęściej obserwuje się leukocytozę powyżej 10 000 G/L lub znacznie większą z obecnością w rozmazie krwi obwodowej granulocytów obojętnochłonnych, nawet powyżej 80%. Normochromiczna niedokrwistość oraz reaktywna trombocytoza są typowe dla aktywnej i ostrej postaci choroby.

Jednak czasami w przypadku silnej aktywacji linii makrofagowej jak w zespole MAS (ang. *Macrophage Activating Syndrome*) może pojawić się pancytopenia oraz zaburzenia krzepnięcia. U ponad 75% pacjentów stwierdza się zwiększone wskaźniki wątrobowe: AST i ALT, GGTP oraz bilirubiny i LDH. Niekiedy wyniki tych badań są miernie podwyższone, ale nierzadko są bardzo duże i mogą świadczyć o piorunującej martwicy wątroby mimo, że wyniki histopatologicznego badania biopsyjnego są bardzo niespecyficzne (1, 3).

Bardzo duże stężenia wolnej ferrytyny (nawet do 30 000 ng/ml) są charakterystyczne dla choroby Stilli u dorosłych, dobrze korelują z jej aktywnością i są stwierdzane u 70% pacjentów. Mimo że w innych chorobach reumatycznych stężenie ferrytyny jest także zwiększone, to jednak w chorobie Stilli u dorosłych, pretenduje ona do roli wskaźnika skuteczności leczenia. Jest to białko ostrej fazy produkowane pod wpływem najsilniejszych cytokin prozapalnych (IL1 $\beta$ , IL18, TNF $\alpha$ , IL6) i w przypadku osiągnięcia remisji choroby stężenie wolnej ferrytyny w surowicy szybko wraca do wartości prawidłowych. Ferrytyna nie może być jednak dobrym wskaźnikiem rozpoznania choroby Stilli u dorosłych, gdyż wysokie jej stężenie stwierdza się także w innych jednostkach chorobowych, takich jak: hemochromatoza, różne zakażenia i nowotwory. Bardziej specyficzna jest glikozylowana ferrytyna, której stężenie zmniejsza się nawet poniżej 20% wartości obserwowanych u ludzi zdrowych. To zmniejszone stężenie może utrzymywać się nie tylko podczas wysokiej aktywności choroby, ale nawet w okresie jej remisji. Być może zatem kombinacja oznaczeń wolnej i glikozylowanej ferrytyny jest najlepszym wskaźnikiem laboratoryjnym w rozpoznawaniu i leczeniu choroby Stilli u dorosłych (1, 3, 8).

#### ZMIANY W BADANIACH OBRAZOWYCH

Nie ma typowych dla choroby Stilli u dorosłych zmian w układzie kostnym, stwierdzanych w badaniach radiologicznych, ultrasonograficznych, czy w badaniach metodą rezonansu magnetycznego. Jednak u prawie połowy pacjentów po 6 miesiącach choroby można znaleźć zwężenie szpar stawowych w obrębie stawów promieniowo-nadgarstkowych i między kośćmi nadgarstka, czasami prowadzące nawet w 25% przypadków do kościozdrostu. Mimo że generalnie nie stwierdza się nadżerek kostnych, w niektórych przypadkach przewlekający się proces zapalny prowadzi do destrukcji nawet dużych stawów jak staw kolanowy czy biodrowy (1, 3). Popatrz ryciny 4 A, B oraz 5 A, B.

#### KRYTERIA KLASYFIKACYJNE I DIAGNOSTYCZNE ORAZ INDEKSY AKTYWNOŚCI

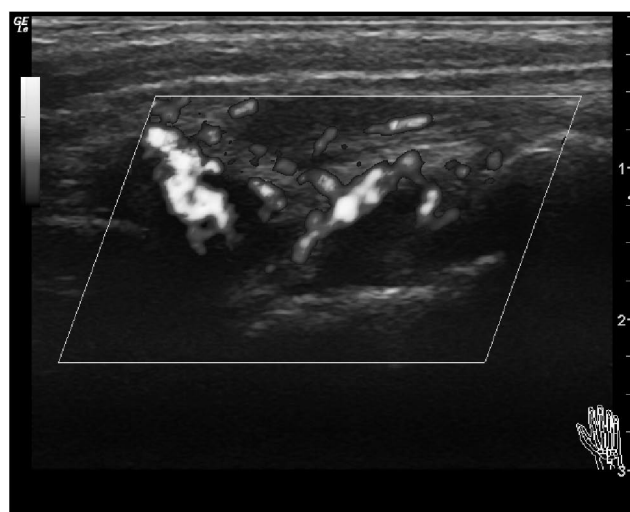
**W związku z tym, że rozpoznanie choroby Stilli u dorosłych jest bardzo często problematyczne i nie ma jednoznacznych potwierdzających testów diagnostycznych próbowano wprowadzić różne kryteria klasyfikacyjne.** Od 1980 do 2005 roku zapropono-



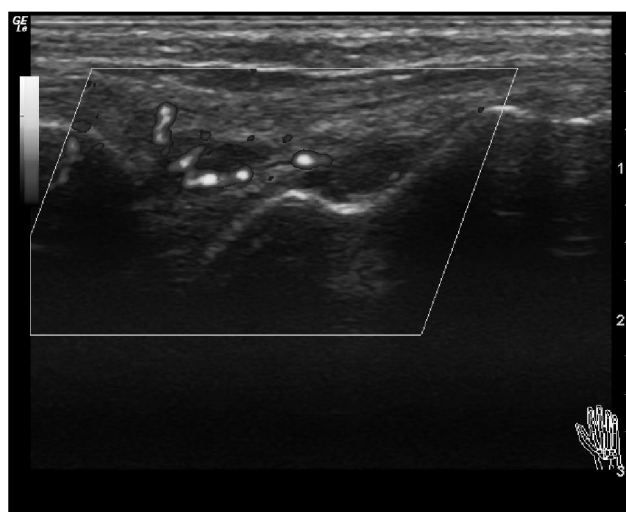
Ryc. 4 A. Obraz ultrasonograficzny prawego stawu kolanowego z obecnością wysięku bez aktywności w badaniu Power-Doppler (PD) u 29-letniej chorej z chorobą Still'a u dorosłych. Obraz A przed leczeniem glikokortykosteroidami.



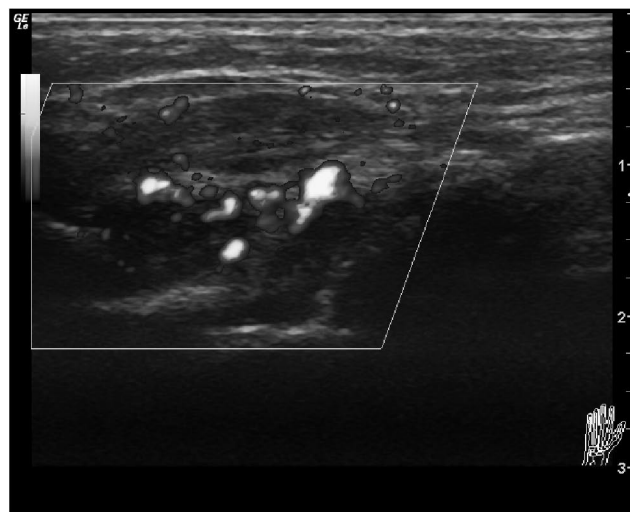
Ryc. 4 B. Obraz B po leczeniu glikokortykosteroidami. Obserwuje się znaczne zmniejszenie wysięku.



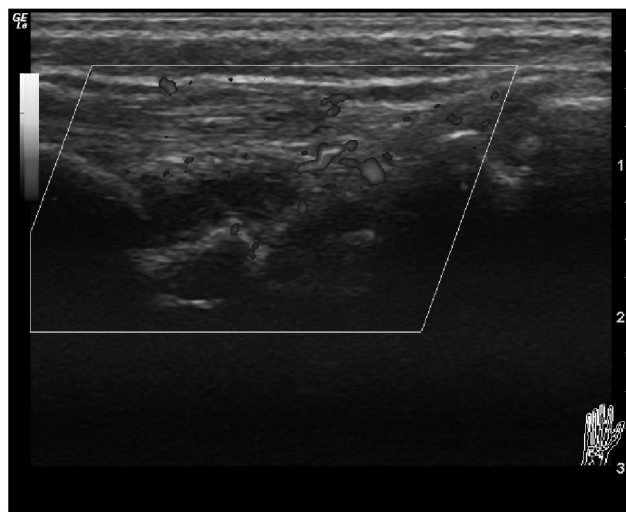
Ryc. 5 A1. Aktywność zapalna błony maziowej oceniana w badaniu ultrasonograficznym Power-Doppler (PD) w obrębie prawego i lewego stawu nadgarstkowego u 29-letniej chorej z chorobą Still'a u dorosłych. Obraz A przed leczeniem glikokortykosteroidami. Prawy staw nadgarstkowy – aktywność oceniana w PD – 3 stopień.



Ryc. 5 B1. Obraz B po leczeniu glikokortykosteroidami. Prawy staw nadgarstkowy – aktywność oceniana w PD – 1 stopień.



Ryc. 5 A2. Obraz A przed leczeniem glikokortykosteroidami. Lewy staw nadgarstkowy – aktywność oceniana w PD – 2 stopień.



Ryc. 5 B2. Obraz B po leczeniu glikokortykosteroidami. Lewy staw nadgarstkowy – aktywność oceniana w PD – 1 stopień.

wano co najmniej 8 takich klasyfikacji (8): (Goldman (1980), Cush (1987), Calabro (1986), Reginato (1987), Kahn (1991), Yamaguchi (1992), Fautrel (2001) i Cristin (2005)). Najbardziej przyjęły się kryteria Yamaguchi (tab. 1), mające największą czułość sięgającą 93,5% oraz kryteria Fautrela, w których uwzględniono nawet glikozylowaną frakcję ferrytyny oraz zniesiono kryteria wykluczające (tab. 2). Jednak żadne z powyższych nie są idealne z punktu widzenia klinicznego (czułość i specyficzność niezadowolająca), a w szczególności niejednoznacznie różnicują objawy choroby Stilla u dorosłych z gorączką septyczną (1).

Tabela 1. Kryteria choroby wg Yamaguchi z 1992 roku.

<p><b>Kryteria pierwszorzędowe</b>            Gorączka co najmniej 39°C, tor gorączki przerywany, trwająca przez 1 tydzień lub dłużej.            Zapalenie stawów lub bóle stawów trwające przez 2 tygodnie lub dłużej.            Typowa wysypka skórna.            Leukocytoza (<math>\geq 10\ 000/\mu\text{l}</math>) z obecnością granulocytów powyżej 80%.</p>
<p><b>Kryteria drugorzędowe</b>            Ból gardła.            Znaczące powiększenie węzłów chłonnych głównie szyi.            Powiększenie wątroby lub powiększenie śledziony.            Wzrost aktywności aminotransferaz oraz dehydrogenazy mleczanowej.            Nie występowanie przeciwciał przeciwdrobnoustrojowych.            oraz czynnika reumatoidalnego.</p>
<p><b>Kryteria wykluczające</b>            Zakażenia.            Choroby nowotworowe.            Inne choroby reumatyczne.</p>

Tabela 2. Kryteria choroby wg Fautrel z 2001 roku.

<p><b>Kryteria pierwszorzędowe</b>            Nagły wzrost temperatury (<math>\geq 39^\circ\text{C}</math>).            Ostre bóle stawów.            Przejściowa, rumieniowa wysypka.            Ostry ból gardła.            Granulocytoza <math>\geq 80\%</math>.            Glikozylowana ferrytyna <math>\leq 20\%</math>.</p>
<p><b>Kryteria drugorzędowe</b>            Wysypka plamisto-grudkowa o kolorze łososiowym.            Leukocytoza <math>\geq 10\ 000/\mu\text{l}</math>.</p>

Jednocześnie próbuje się wprowadzić do praktyki klinicznej systemy punktujące poszczególne objawy przedmiotowe i testy laboratoryjne, które mogłyby ocenić aktywność choroby oraz jednocześnie różnicować jej postać aktywną od postaci nieaktywnej (8). Prace takie opublikowali Pouchot i wsp. (9) oraz Rau i wsp. (10). Jednak wydaje się obecnie, że ani ocena kliniczna chorego, ani badania laboratoryjne, w tym nawet ocena aktywności i profilu poszczególnych cytokin zapalnych (szczególnie interleukiny-6 i interleukiny-8), nie potrafią różnicować gorączki septycznej od choroby Stilla u dorosłych. Stąd też potrzebne są duże epidemiologiczne badania kliniczne i wprowadzenie ostatecznych i jednoznacznych kryteriów klasyfikacyjnych opracowanych pod auspicjami EULAR/American College of Rheumatology, aby ułatwić codzienną praktykę lekarską (tab. 3).

## LECZENIE IMMUNOMODULUJĄCE I MODYFIKUJĄCE

Obecnie nie ma żadnych opublikowanych randomizowanych badań klinicznych, które dałyby możliwości rejestracyjne lekom immunomodulującym we wskazaniu choroby Stilla u dorosłych. Dotychczasowe doświadczenia terapeutyczne opierają się na danych retrospektywnych opisanych na małych grupach pacjentów i pojedynczych przypadkach klinicznych. Leczenie nie ma charakteru przyczynowego, a jedynie zmniejsza objawy kliniczne z poszczególnych narządów i układów. Niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym kwas acetylosalicylowy są stosowane w pierwszej linii, ale ich skuteczność jest ograniczona do 10-15% przypadków. Znaczna większość pacjentów wymaga podawania glikokortykosteroidów i one powodują remisję w 75-95% przypadków. Najczęściej stosuje się prednison w dawce 0,5 do 1,0 mg/kg masy ciała dziennie (1, 3-6). Na bazie doświadczeń własnych preferujemy stosowanie metyloprednisolonu w terapii pulsacyjnej dożylnie w dawce 500-1000 mg dziennie przez 3-5 kolejnych dni, co 4-6 tygodni i jeżeli pacjent tego wymaga podajemy dawkę podtrzymującą doustnie 4-8 mg na dobę.

W przypadku zajęcia wielu stawów stosuje się metotreksat w dawce do 20 mg/tydzień, uzyskując poprawę i możliwość zmniejszenia dawki lub odstawienia glikokortykosteroidów. Leczenie kontynuuje się wiele miesięcy, a nawet lat w przypadku postaci z przewlekłym aktywnym procesem zapalnym. Wydaje się, że stosowanie metotreksatu w chorobie Stilla u dorosłych ma mniejsze właściwości hepatotoksyczne niż np. w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, ale dowodu co do tej sugestii klinicznej ostatecznie nie ma. Z grupy leków modyfikujących przebieg choroby mamy doświadczenia kazuistyczne z cyklosporyną A i salazopiryną w dawkach podobnych jak w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. Wybór terapii jest jednak podyktowany jedynie własnym przekonaniem o skuteczności i małym potencjale ryzyka działań niepożądanych. Pozostałe leki z tradycyjnej grupy leków modyfikujących przebieg choroby są stosowane bardzo rzadko: chlorochina i hydroksychlorochina, sole złota, pencilamina, azatiopryna czy cyklofosfamid (opisy przypadków). Nie mniej skuteczność całej grupy leków modyfikujących przebieg choroby są stosowane bardzo rzadko: chlorochina i hydroksychlorochina, sole złota, pencilamina, azatiopryna czy cyklofosfamid (opisy przypadków). Nie mniej skuteczność całej grupy leków modyfikujących przebieg choroby są stosowane bardzo rzadko: chlorochina i hydroksychlorochina, sole złota, pencilamina, azatiopryna czy cyklofosfamid (opisy przypadków).

Zastosowanie dożylnie immunoglobulin jest ograniczone do przypadków nie reagujących na standardowe leczenie glikokortykosteroidami i metotreksatem lub innym lekiem modyfikującym przebieg choroby. Wykazuje ono skuteczność w 71% przypadków, ale jego znaczącym ograniczeniem są wysokie koszty (1).

## LECZENIE BIOLOGICZNE

Próbowano stosować kilka leków biologicznych w leczeniu choroby Stilla u dorosłych. Nie mniej doświadczenia są niewielkie, gdyż leczono bardzo małe grupy pacjentów. Problem stanowi wspomniany wcześniej brak ostatecznych kryteriów klasyfikacyjnych choroby,

Tabela 3. Podsumowanie informacji klinicznych na podstawie EULAR Compendium on Rheumatic Diseases wg Mart van de Laar i wsp. „Miscellaneous inflammatory arthritides: adult Still's Disease and sarcoidosis”, 2009, strona 153.

<b>Choroba Stilla u dorosłych – najważniejsze informacje kliniczne</b>
Choroba Still'a u dorosłych jest układowym zapalnym schorzeniem o nieznannej etiologii. Charakteryzuje się codziennym nagłym wzrostem temperatury, przemijającą plamisto-grudkową wysypką skórą, zapaleniem stawów i innymi objawami ogólnymi.
Jest chorobą rzadką, niezależną od płci i występuje u około 0,2 na 100 000 przypadków ze szczytowym okresem zachorowań w wieku 15-25 lat oraz 36-46 lat.
Etiologia choroby nie jest nieznaną. Niektóre doniesienia potwierdzają pewne predyspozycje genetyczne. Wiele czynników infekcyjnych może stymulować zwiększoną produkcję cytokin zapalnych i powodować objawy kliniczne.
Główne objawy kliniczne to: wysoka gorączka, przemijająca plamisto-grudkowa, łososiowa wysypka skórna, zapalenie stawów, ostre zapalenie gardła, limfadenopatia, hepato-splenomegalia, zapalenie opłucnej, zapalenie osierdzia, rzadziej objawy hematologiczne.
W badaniach laboratoryjnych stwierdza się objawy ogólnoustrojowego procesu zapalnego oraz wysoką aktywność wielu cytokin. Żadne z badań nie jest specyficzne dla choroby Still'a u dorosłych.
Obserwuje się wysokie stężenie ferrytyny w surowicy krwi oraz niską jej frakcję glikozyłowaną. Niektórzy uznają to zjawisko laboratoryjne jako marker tej choroby.
Klasyczne badania radiograficzne nie wykazują zmian specyficznych. Niemniej obustronne nienadżerkowe zwężenie szpary stawów między nadgarstkowych oraz śródreżonadgarstkowych, prowadzące nawet do całkowitej ankylozy jest możliwe.
Istnieją różne i niejednoznaczne kryteria klasyfikacyjne choroby, jednak rozpoznanie ostateczne ustala się metodą wykluczeń.
Przebieg kliniczny może być: samoograniczający się lub jednorazowy, sporadycznie powtarzający się lub regularnie wielocykliczny lub pod postacią przewlekłego zapalenia stawów z niepewnym rokowaniem końcowym.
Obecnie nie są dostępne wyniki randomizowanych badań klinicznych, oceniających skuteczność leczenia. W opcjach terapeutycznych należy pamiętać w pierwszym rzucie o niesteroidowych lekach przeciwzapalnych, w tym o kwasie acetylosalicylowym, ale również o glikokortykoidach, które są właściwie lekiem z wyboru oraz o lekach immunomodulujących i immunosupresyjnych (metotreksat).

a także brak jednoznacznego sposobu oceniania jej aktywności i brak definicji remisji. Do tych leków biologicznych, które próbowano stosować w tym wskazaniu należą: infliksimab, etanercept, anakinra (bloker receptora interleukiny-1) i tocilizumab (bloker receptora interleukiny-6) (1, 12).

Infliksimab stosowano w dawce 3-5 mg/kg masy ciała w 0, 2, 6 tygodniu i potem co 6-8 tygodni do 28 tygodnia leczenia. Mimo skuteczności terapii obserwowano różne objawy niepożądane w postaci nasilenia zmian skórnych, zaburzeń widzenia, ostrych reakcji związanych z podaniem leku, zaostrzenia niewydolności krążenia, ostrego zapalenia wątroby u pacjenta zakażonego HBV i innych infekcji w tym zapalenia oskrzeli, czy płuc (1, 13).

Etanercept podawano u kilkunastu pacjentów, przede wszystkim z przewlekłą aktywną postacią wielostawową, uzyskując poprawę u około 20% (wskaźnik ACR 70 stosowany do oceny skuteczności leczenia w reumatoidalnym zapaleniu stawów). Z objawów niepożądanych obserwowano paradoksalne pogorszenie stanu klinicznego, zmiany skórne w miejscu podania leku, krwiste stolce oraz zakażenia (1, 14).

W przypadku podawania anakinry 100 mg dziennie podskórnie i blokady receptora interleukiny-1, obserwowano znaczną poprawę objawów klinicznych i normalizację wskaźników laboratoryjnych. Pozwalało to na zmniejszenie jednoczesnego dawkowania glikokortykosteroidów i osiągnięcia remisji. Lek stosowano maksymalnie do 3 miesięcy po ustąpieniu objawów. Przy nawrocie dolegliwości istnieje możliwość powrotu do wcześniejszej terapii. Obecnie uważa się, że właśnie

anakinra może być najtrafniejszym i najskuteczniejszym lekiem w leczeniu choroby Stilla u dorosłych (1, 15).

## PODSUMOWANIE

Choroba Stilla u dorosłych jest układową chorobą zapalną o nieznannej etiologii i często w ostrym przebiegu prowadzi do wielu objawów klinicznych. Wśród nich dominuje zapalenie stawów, bardzo wysoka gorączka wymagająca różnicowania z układową gorączką w przebiegu septycznego zakażenia, leukocytoza i plamisto-grudkowa wysypka o kolorze łososiowym. Ustalenie ostatecznego rozpoznania jest często bardzo problematyczne, szczególnie na oddziałach internistycznych, które nie mają możliwości konsultacji reumatologa klinicznego, który wydaje się najistotniejszym specjalistą – konsultantem w procesie diagnostyczno-terapeutycznym. Do reumatologa należy skierować pacjenta jeszcze przed włączeniem leczenia glikokortykosteroidami, które może istotnie zmienić obraz choroby.

Należy pamiętać, że nie istnieje pojedynczy test diagnostyczny potwierdzający rozpoznanie choroby, a diagnoza jest również efektem wykluczenia innych przyczyn różnorodnych objawów klinicznych. Obecnie oczekuje się na ostateczne kryteria klasyfikacyjno-diagnostyczne, które z pewnością ułatwią rozpoznanie i zwiększą ilość wykrywanych przypadków. Leczenie choroby Stilla u dorosłych jest jedynie objawowe, a najskuteczniejsze są glikokortykosteroidy podawane w dużych dawkach i przez dłuższy, ale bliżej niesprecyzowany czas. Jednak należy pamiętać, że włączenie takiego leczenia, niezależnie czy dotyczy ono ośrodka specjalistycznego, czy też nie, jest równoznaczne z postawieniem ostatecznego rozpoznania i wzięciem odpowiedzialności za cały proces terapeutyczny.

PIŚMIENNICTWO

1. van de Laar M, Vonkeman H, Bresnihan B: Miscellaneous inflammatory arthritides: adult Still's disease and sarcoidosis. [In:] Bijlsma J, (ed.) EULAR Compendium on Rheumatic Diseases. First Edition, London, BMJ Publishing Group 2009; s.149-154.
2. Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ et al.: Adult Still's disease. [In:] The Pocket Primer on the Rheumatic Diseases. Second edition, London, Springer 2010; s.169-171.
3. Latinis KM: Adult – onset Still's disease. [In:] The Washington Manual Rheumatology Subspecialty Consult. First Edition, Washington, USA: Lippincott Williams and Wilkins A Wolters Kluwer Company 2004; s. 208-210.
4. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L: Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 564-572.
5. Kontzias A, Schett G: Adult-onset Still's disease: pathogenesis, clinical manifestations and therapeutic advances. *Drugs* 2008; 68: 319-337.
6. Cristin JC, Martinem-Banos D, Alcocer-Varela J: Adult-onset Still disease as the cause of fever of unknown origin. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 331-337.
7. Miczke A, Waśniewski M, Straburzyńska-Migaj E et al.: Zapalenie mięśnia sercowego jako pierwszy objaw choroby Still'a u dorosłych. *Kardiol Pol* 2009; 67: 884-886.
8. Mueller R, Sheriff A: Scoring adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2010; 37: 2203-2204.
9. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F et al.: Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70: 118-136.
10. Rau M, Schiller M, Krienke S et al.: Clinical manifestations but not cytokine profiles differentiate adult onset Still's disease and sepsis. *J Rheumatol* 2010; 37: 69-77.
11. Manger B, Rech J, Schett G: Use of methotrexate in adult-onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28 (Supp. 61): 168-171.
12. Fautrel B, Sibilia J, Mariette X, Combe B: Tumour necrosis factor alpha blocking agents in refractory adult Still's disease: an observational study of 20 cases. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 262-266.
13. Dilhuydy MS, Vatan R, Etienne G et al.: Prolonged efficacy of infliximab for refractory adult-onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 121-122.
14. Fleischmann R, Iqbal I, Nandeshwar P, Quiceno A: Safety and efficacy of disease-modifying anti-rheumatic agents: focus on the benefits and risks of etanercept. *Drug Saf* 2002; 25: 173-197.
15. Lahiri M, Teng GG: A case of refractory adult-onset Still's disease treated with anakinra. *Int J Rheum Dis* 2010; 13: e36-41.

otrzymano/received: 08.12.2011

zaakceptowano/accepted: 04.01.2012

Adres/address:

\*Piotr Leszczyński

Oddział Reumatologii i Osteoporozy, Wielospecjalistyczny

Szpital Miejski im. J. Strusia

ul. Szwajcarska 3, 61-285 Poznań

tel.: +48 (61) 873-92-60

e-mail: piotr\_leszczynski@wp.pl