

ERİŞKİN STILL HASTALIĞINDA TEDAVİ

Doç. Dr. Ayşe Çeşle

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Kocaeli

ÖZET

Erişkin Still hastalığı; ateş, artralji/artrit, deri döküntüsü ve nötrofilik lökositoz ile karakterize multisistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Nadir görülen bir hastalık olması ve kliniğinin heterojen olması nedeni ile farklı tedavi yöntemlerini içeren kontrollü çalışmalar yoktur. Tedavi seçenekleri genellikle olgu sunumu ve az sayıda hasta içeren retrospektif çalışmalara dayanmaktadır. Steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar ve kortikosteroidler birinci basamak tedavide kullanılan ilaçlardır. Kortikosteroide refrakter veya bağımlı olan hastalarda ikinci basamak tedavide en sık kullanılan ajan metotreksattır. Metotreksata cevap alınamayan olgularda ise genellikle biyolojik ajanlar denemektedir. Bu basamakta öncelikle anakinra ve sonrasında anti-TNF ajanlar önerilmektedir.

Anahtar kelimeler: erişkin Still hastalığı, tedavi

ABSTRACT

Adult-onset Still's disease is a multisystemic inflammatory disorder, characterised by fever, arthralgia/arthritis, skin rash and neutrophilic leukocytosis. Because it is a rare disease with a heterogenous clinical course, there are no controlled trials concerning different therapeutic options. Treatment decisions are usually based on case reports and retrospective studies involving small patient populations. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids are first-line agents. The most frequently used second-line drug in patients refractory to or dependent on steroids is methotrexate. In patients who do not respond to methotrexate, usually biological agents are used. For these patients, firstly anakinra and then anti-TNF agents are recommended.

Key words: adult-onset Still's disease, treatment

Erişkin Still hastalığı (ESH); ateş, artralji/artrit, deri döküntüsü ve nötrofilik lökositoz ile karakterize multisistemik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Jüvenil idiopatik artrit (JIA) sistemik formunun erişkinde görülen şekli olarak ilk kez 1971 yılında Bywaters tarafından tanımlanmıştır (2). Bütün coğrafi bölgelerde görülebilen bir hastalıktır. Kadın-erkek sıklığı eşittir. Nadir görülen bir hastalık olup insidensi 0.16-0.40/100 000 olarak bildirilmiştir (3, 4). Genellikle 16-35 yaş arasındaki genç erişkinlerde ortaya çıkmakla birlikte ileri yaşlarda da görülebilir.

ESH pek çok organı etkilemektedir. Hastalığın klinik bulgularının tamamı başlangıçta olmayabilir ve yerleşmesi haftalar sürebilir. Yüksek ateş, boğaz ağrısı, somon rengi makülopapüler raş, artralji/artrit, lenfadenopati, hepatosplenomegali ve plöroperikardiyal efüzyon sık görülen klinik bulgulardır. Laboratuvar tetkikleri sistemik inflamasyonu yansıtır. Eritrosit sedimentasyon hızı yüksektir. Nötrofilik lökositoz, trombositoz ve transaminaz yüksekliği vardır. Romatoid faktör ve anti-nükleer antikolar negatiftir. Serum ferritin düzeylerinde aşırı yükseklik görülebilir (5).

Tanı koydurucu bir test yoktur. ESH tanısı genellikle olası diğer hastalıkların (infeksiyon, malignite, granülomatöz ve otoimmün hastalıklar) ekarte edilmesi ile konulur. Tanı veya sınıflandırma için önerilen kriterler mevcuttur. Cush ve arkadaşlarının önerdiği kriterlerin kullanımı kolaydır, Yamaguchi ve arkadaşları tarafından geliştirilen kriterler ise en duyarlı olanıdır (6, 7).

Hastalığın gidişi değişkendir. Başlıca üç klinik form görülmektedir ve her biri yaklaşık hastaların üçte birini etkilemektedir (8).

- "Self limited" veya monosiklik sistemik patern: Ateş, döküntü, serozit ve organomegali gibi sistemik bulgularla karakterizedir. Çoğu hasta ilk ve tek atak geçirdikten sonra 1 yıl (medyan 9 ay) içinde remisyona girer.

- İntermitan veya polisiklik sistemik patern: Tekrarlayan alevlenmelerle seyredir. Artiküler bulgular alevlenmeye eşlik edebilir veya etmeyebilir. Alevlenmeler arasında hasta tamamen remisyondadır. Remisyona giren ve tedavisi kesilen hastaların %50'sinde hastalık tekrar alevlenir. Alevlenme zamanı kestirilemez. Alevlenme genellikle ilk atağa göre daha hafiftir.

- Kronik artiküler patern: Tanıdan sonra 12 ay süre ile persistan hastalık aktivitesi olması durumunda "kronik patern"den söz edilmektedir. Artrit ciddi olabilir ve eklem destrüksiyonu gelişebilir. Sadece sistemik bulgularla seyreden hastalara göre prognozu daha kötüdür. Hastalığın başlangıcında döküntü, poliartrit ve kök eklem (omuz, kalça) tutulumunun olması kronikleşme için risk faktörleridir (5, 9).

ESH tedavisi çoğunlukla ampiriktir. Nadir görülen bir hastalık olması ve kliniğinin heterojen olması nedeni ile farklı tedavi yöntemlerini içeren kontrollü çalışmalar yoktur. Tedavi seçenekleri genellikle olgu sunumu ve az sayıda hasta içeren retrospektif çalışmalara dayanmaktadır. ESH tedavisi; steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar, steroidler ve anti-romatizmal ajanları kullanarak ateş, artrit ve sistemik bulguların kontrolü üzerine odaklanmıştır.

Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar (SOAİİ), akut hastalığın tedavisinde sıklıkla denemektedir. JIA'nın sistemik formunun tedavisinde aspirin kullanılmakta ve etkili olmaktadır. Fakat ESH tanılı hastaların sadece %7-15'i SOAİİ monoterapisi ile remisyona girmektedir (9, 10). Cevap veren hastaların çoğu prognozu iyi olan, self limited veya intermitan paterndeki hastalardır. İstanbul Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı'nın 84 hastalık serisinde sadece 1 hastada tek başına SOAİİ kullanımı ile kalıcı remisyon sağlandığı bildirilmiştir (11). En sık kullanılanlar **aspirin, indometasin ve naproksen**dir. Aspirine yanıt iyi değildir. İndometasin en etkili olandır, 150-250 mg/gün dozunda kullanılmaktadır (1, 8). SOAİİ kullanımı sırasında hepatotoksisite ve intravasküler koagülasyon açısından dikkatli olunmalıdır. Tedaviye başlamadan önce karaciğer tetkiklerinin anormal olması SOAİİ kullanımına engel değildir. Bununla birlikte karaciğer fonksiyon testleri ve pıhtılaşma testleri ile hastaların yakın takibi gereklidir. Cevap veren hastalarda remisyondan sonra 1-3 ay süre ile tedaviye devam edilmelidir (5, 8).

Hastaların küçük bir kısmında SOAİİ kullanımı ile tam remisyon sağlanabildiğinden çoğu hastada hastalığın herhangi bir döneminde **kortikosteroid** (KS) kullanımı gerekli olmaktadır. Fransa'da yapılan çok merkezli ve 65 hastayı kapsayan bir çalışmada ESH'li hastaların %88'inde SOAİİ tedavisine ilaveten KS kullanımına ihtiyaç duyulmuştur ve hastaların %46'sında ise kortikosteroidlerin idame tedavisinde kullanılması gerekmiştir (12, 13). KS kullanım oranları hastalığın klinik paternine bağlıdır. Bir çalışmada self limited paterndeki hastaların %57'sinde, intermi-

tan paterndeki hastaların %67'sinde ve kronik artiküler paterndeki hastaların %77'sinde steroid gereksinimi olduğu bildirilmiştir (9). Miyokardit, perikard tamponadı, intravasküler koagülasyon, ciddi karaciğer tutulumu ve diğer hayati komplikasyonlar steroid tedavisi için mutlak endikasyonlardır (5). Kortikosteroidlere cevap oranları %76 ile %95 arasında değişmektedir (6, 8, 12, 13). Akut hastalığın kontrolünde genellikle 0.5-1 mg/kg/gün prednizon dozunda başlanmaktadır. Bu doza cevap alınmadığında veya hayati komplikasyonların geliştiği hastalarda yüksek doz pulse metilprednizolon veya deksametazon verilebilir (14, 15). KS kullanma süresi ve azaltma şeması standardize edilmemiştir. Doz azaltılırken hastalık alevlenmesi açısından dikkatli takip gereklidir (5). Kronik artrit tedavisinde ise düşük doz (5-20 mg/g prednizolon) tercih edilmektedir.

Hastalığı modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar (disease modifying antirheumatic drugs, **DMARDs**), kronik sistemik semptomların ve artrit tedavisinde, ayrıca steroid-sparing ajan olarak kullanılmaktadır. Hastalığın nüksetmesine izin vermeden KS dozunu düşürebilmek ve minimal efektif KS dozuna inebilmek için hastalığı modifiye edici ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır. Önceleri bu ilaçlar özellikle SOAİİ ve kortikosteroidlerin kombine kullanımına dirençli hastalar için saklanmakta idi. Fakat, KS tedavisi ile sistemik ve artiküler bulgular ortadan kalksa bile eklem destrüksiyonu gelişebileceğini gösteren kanıtlar vardır. Ayrıca uzun süreli ve yüksek doz KS kullanımının yan etkileri iyi bilinmektedir. Bu nedenle, hastalığı modifiye edici ilaçlar günümüzde hastalığın daha erken dönemlerinde tedaviye eklenmektedir (16). **Siklosporin A, hidroksiklorokin, intramüsküler altın, D-penisilamin, azatioprin ve siklofosamid** tedavisine cevap oranları yaklaşık %40 düzeyindedir (6, 9, 10, 17). Ayrıca **leflunomid** ile başarılı sonuç alındığını bildiren olgu sunumları mevcuttur (18). Siklosporin A, özellikle makrofaj aktivasyon sendromu gelişen ESH'li olgularda başarı ile kullanılmıştır (1). Sulfasalazin ile döküntü, lökopeni, hepatit gibi ciddi yan etkiler sık olduğundan ESH tedavisinde tercih edilmemektedir (19).

Metotreksat kullanımı, romatoid artrit (RA) ve JIA tedavisindeki deneyimlere dayanmaktadır. ESH tedavisinde en sık tercih edilen hastalığı modifiye edici anti-romatizmal ilaç olup 10-50 mg/hafta dozunda kullanılabilir. Hem kronik sistemik ve artiküler semptomların tedavisinde faydalıdır hem de steroid dozunun azaltılmasına yardımcı olur (20). SOAİİ

ve KS tedavisine refrakter 26 hastayı içeren bir çalışmada, hastaların 23(%88)'ünde metotreksat tedavisine cevap alınmıştır ve bu 23 hastanın 18'inde (%78) komplet remisyona gelişmiştir. Ayrıca günlük prednizon dozunda belirgin azalma olmuş ve hastaların %42'si prednizon kullanımını tamamen bırakmıştır (21). Metotreksat tedavisi ile poliartriti olan hastaların neredeyse tamamında düzelme olmaktadır. Bununla birlikte metotreksatın eklem dışı semptomlar üzerindeki etkisi tam açıklanamamıştır (1, 8). RA tedavisindeki tecrübelerle dayanarak hidroklorokin ile birlikte kullanılabilir veya diğer biyolojik ajanlarla kombine edilebilir. Fakat yan etkilerinin sık olması nedeniyle sulfasalazin ile birlikte kullanılmamaktadır (5). Metotreksat kullanımı sırasında en sık görülen yan etkiler; karaciğer enzimlerinde yükselme, bulantı, kusma, oral ülserler, kemik iliği süpresyonu ve infeksiyonlardır (varisella zoster, pnömoni). ESH seyrinde karaciğer enzimlerinde yükseklik görülebilmektedir, fakat bu durum metotreksat tedavisinin başlanması için bir kontrendikasyon oluşturmaz. Bununla birlikte yakın takip gereklidir (1, 8).

Yüksek doz **intravenöz immünoglobulin** (IVIG) tedavisinin faydalı olduğu küçük hasta serilerinde bildirilmiştir. SOAİ tedavisine cevapsız hastalarda kullanılmış ve toplam 15 hastanın 13'ünde başarılı sonuç bildirilmiştir (22, 23, 24). Genellikle 2 g/kg dozunda 2-5 gün süreyle verilmekte ve ayda bir tekrar edilmektedir. İnfüzyon toplam 4-6 kez uygulanmaktadır. Vignes ve ark. SOAİ tedavisine cevapsız 7 hastaya steroid kullanımından önce IVIG tedavisi uygulamışlar ve 4'ünde remisyona ulaşmışlardır; hatta tedavi kesildikten sonra dahi alevlenme olmadığını bildirmişlerdir (24). Fakat bu hastalarda hastalık süresinin kısa olması (ortalama 32. 5 gün) spontan remisyona ihtimalini ve sonuçların abartılı olabileceğini de akla getirmektedir. Glomerulopatisi olan bir ESH olgusunda IVIG ve mikofenolat mofetil birlikte kullanılmış ve başarılı olunmuştur (25). Hastalıkların patogeneğinde sitokinlerin rolü ile ilgili bilgiler arttıkça, pro-inflamatuar sitokinleri hedef alan **biyolojik ajanlar**ın refrakter hastalarda kullanımı daha fazla önem kazanmıştır. ESH'de tümör nekroz faktör- α (TNF- α) düzeylerinin arttığı bilinmektedir (5). Bu nedenle **anti-TNF ajanlar** tedavide denenmiştir. Çalışmalarda genellikle infliksimab ve etanersept kullanılmıştır. Adalimumab kullanımı ile ilgili olgu sunumları azdır. Asherson ve Pascoe çok sayıda immüno-supresif ilaca ve plazmafereze cevapsız bir hastada **etanersept**'i başarı ile kullanmışlardır (26).

Etanersept ile yapılan 6 ay süreli açık çalışmada 12 hastanın 7'sinde iyileşme bildirilmiştir. Bu hastaların etanerseptle birlikte prednizon, metotreksat ve SOAİ almalarına izin verilmiştir. Fakat iyileşme olanlardan sadece biri sistemik paternde diğerleri ise kronik artiküler paternde idi. Tedavi ile ağrılı eklem sayısında %67 ve şiş eklem sayısında %63 azalma olduğu görülmüştür (27). Renal amiloidoza bağlı nefrotik sendrom gelişen ESH'li bir hastada etanersept tedavisi ile proteinüride azalma saptanmıştır (28). Olgu sunumu ve küçük hasta serilerini içeren kontrolsüz çalışmalarda 3-5 mg/kg dozunda **infliksimab** kullanımının ESH tedavisinde etkili olduğu görülmüştür (29, 30). Konvansiyonel tedaviye cevapsız 3 hastalık bir seride prednizon ve metotreksata ilaveten 3 mg/kg dozunda infliksimab verilmiş; tedavi 0, 2, 6. haftalarda ve sonrasında 8 haftada bir tekrar edilmiştir. Tedavi ile ateş düşmüş, akut faz cevabı ve ferritin değerlerinde azalma olmuş ve kullanılan prednizon dozu giderek azalmıştır (31). İnfliksimab tedavisinin uzun süreli sonuçlarını değerlendirmek üzere tasarlanan Avrupa serisinde 8 hastanın 7'sinde tedaviye cevap görülmüş ve ilaç kesilmesine rağmen 5 hastada remisyona sağlanmıştır. Tedaviye dirençli olan hasta ise diğer anti-TNF ajanlara da cevap vermeyen, kronik artiküler paternde bir hastaydı (32). Fransa'dan bildirilen gözlemsel bir çalışmada kortikosteroid ve metotreksat kullanımına dirençli 20 hastada anti-TNF ajan kullanımının etkinliği araştırılmıştır (33). Ortalama yaş 41 ve ortalama hastalık süresi 8. 5 yıldır. Hastaların 5'i sistemik ve 15'i poliartriti paternde idi. 15 hasta infliksimab, 10 hasta etanersept ve 5 hasta sırasıyla her iki ajanı kullanmış idi. Ortalama takip süresi 13 aydır. 5 hastada tam remisyona (4'ü infliksimab ve 1'i etanersept tedavisinde) ve 16 hastada parsiyel remisyona (etanersept alanların 7'sinde ve infliksimab alanların 9'unda) görüldü. Hastaların dördünde tedavi başarısızdı. Takipte hastaların 17'sinde tedavi kesilmek zorunda kaldı (11'inde etkisizlik, 4'ünde yan etki ve 4'ünde diğer nedenlerle). Anti-TNF ajanlar dirençli hastaların tedavisinde bir alternatif olmakla beraber kalıcı tam remisyona sık değildir. Çoğu hastada parsiyel remisyona olmaktadır ve takiplerde ilaç sıklıkla kesilmek zorunda kalınmaktadır. Anti-TNF ilaca cevap olacak ise genellikle ilk bir ay içinde hızla ortaya çıkmaktadır. Bir ajana cevap alınmadığında diğer ajanın kullanılması genellikle etkili olmamaktadır.

Talidomid, TNF- α 'yı inhibe etmekte, ayrıca anjiogenez, sellüler adezyon molekülü ekspresyonunu

ve IL-6 yapımını baskılamaktadır (16). Sistemik başlangıçlı JIA tedavisinde kullanılmış ve iyi sonuç alınmıştır. ESH tedavisinde faydalı olduğunu bildiren birkaç olgu sunumu mevcuttur (34).

Pro-inflamatuar sitokinler olan IL-1 ve IL-18, ESH patogenezinde anahtar rol oynamaktadır. IL-1 reseptör antagonisti olan **anakinra**, ESH tedavisinde kullanılan diğer bir biyolojik ajandır. 100 mg/gün sc kullanımı ile günler içinde hızla klinik ve laboratuvar bulgularında düzelme olmaktadır, fakat kesildiğinde kısa sürede nüks görülebilmektedir. Bununla beraber, anakinra tedavisi tekrar başladığında yine hızla cevap elde edilebilmektedir (5, 8). İlk kez metotreksat, sulfasalazin, siklosporin A, IVIG ve anti-TNF kullanımına dirençli bir olgu sunumunda etkinliği bildirilmiştir. Anakinra 100 mg/gün sc olarak metotreksat tedavisine ilave edilmiş ve sistemik-artiküler bulgularda, akut faz cevabında düzelme sağlanmıştır (35). Daha sonra etkinliğini destekleyen olgu sunumu ve açık çalışmalar yayınlanmıştır. Diğer tedavilere dirençli dört hastayı içeren bir seride (2'si kronik, 2'si intermitan hastalık paterni) anakinra tedavisi ile 1-3 gün içinde hızla klinik düzelme sağlanmış, akut faz cevabı ve ferritin düzeyleri normale dönmüş ve steroid dozunun azaltılması mümkün olmuştur. Ayrıca aktif dönemde yüksek bulunan IL-1 β ve IL-18 düzeyleri tedavi ile normale dönmüştür (36). Anakinra tedavisinin etkinliğini ve güvenilirliğini araştırmak amacıyla Fransa'da retrospektif bir çalışma planlanmıştır. 20 sistemik başlangıçlı JIA ve 15 ESH hastasına ait bilgiler standart bir formla yeniden değerlendirilmiştir. ESH'li hastalarda ortalama yaş 38 ve ortalama hastalık süresi 7. 8 yıl ve ortalama takip süresi 17. 5 aydır. Hastaların tamamı metotreksat kullanımına refrakter idi; 10 hastada anti-TNF ajan, 2 hastada talidomid ve 5 hastada IVIG kullanılmış ve cevap alınamamıştı. ESH'li 15 hastanın 11'inde klinik ve laboratuvar bulgularında düzelme oldu (9 hastada tam cevap ve 2 hastada kısmi cevap). KS dozu azaltılabildi hatta iki hastada kesildi. Ciddi cilt reaksiyonu nedeniyle 2 hastada ve infeksiyon nedeniyle 2 hastada anakinra tedavisi sonlandırıldı (37).

ESH patogenezinde suçlanan diğer bir pro-inflamatuar sitokin IL-6'dır. IL-6 reseptörü monoklonal antikoru olan **tosilizumab**, öncelikle dirençli sistemik başlangıçlı JIA tedavisinde kullanılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Benzer patofizyoloji ve sitokin profili nedeniyle ESH tedavisinde de denenmiştir. 4-8 mg/kg iki haftada bir intravenöz olarak diğer tedavilere refrakter hastalara verilmiş, klinik ve laboratu-

ar bulgularında düzelme, KS dozunda azalma sağlanmıştır (38, 39).

Otolog kök hücre transplantasyonu ve rituksimab kullanımı ile başarılı sonuç alındığını bildiren olgu sunumları vardır (40, 41).

Sonuç olarak, nedeni bilinmeyen nadir bir hastalık olması ve kliniğinin heterojen olması nedeniyle farklı tedavi yöntemlerini karşılaştıran kontrollü çalışmalar yoktur. Hastalık süresi 10 yılı geçen ESH'li olguların %50'sinde tedavi ihtiyacı devam etmektedir. SOAİ ve KS birinci basamak tedavide kullanılan ilaçlardır. Kortikosteroid refrakter veya bağımlı olan hastalarda ikinci basamak tedavide en sık kullanılan ajan metotreksattır. Metotreksata cevap alınamayan olgularda üçüncü basamak tedaviye geçilmektedir. Bu basamakta öncelikle anakinra ve sonrasında anti-TNF ajanlar önerilmektedir (1, 8).

Belirgin eklem tutulumu olmaksızın persistan sistemik hastalığı olan olgularda kortikosteroid kullanımına ilaveten hidrosiklorokin erken dönemde tedaviye eklenmelidir ve steroid dozu azaltılmıyorsa metotreksat (5-25 mg/hafta) ilave edilmelidir. Persistan poliartriti olan olgularda metotreksat veya metotreksat + hidrosiklorokin tedavisi gecikmeden başlanmalıdır. Cevap alınamaz ise anakinra ve anti-TNF ajanlar denenmelidir (5).

KAYNAKLAR

- 1- Fautrel B. Adult-onset Still disease. Best Pract Res Clin Rheumatol 2008; 22(5): 773-92.
- 2- Bywaters EG. Still's disease in the adult. Ann Rheum Dis 1971; 30: 121-133.
- 3- Magadur-Joly G, Billaud E, Barrier JH, ve ark. Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France. Ann Rheum Dis 1995; 54: 587-90.
- 4- Evensen KJ, Nossent HC. Epidemiology and outcome of adult-onset Still's disease in northern Norway. Scand J Rheumatol 2006; 35: 48-51.
- 5- Esdaile JM. Adult Still's disease. Rheumatology. Editörler: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Edinburgh: Mosby; 2008: 785-92.
- 6- Cush JJ, Medsger Jr TA, Christy WC, ve ark. Adult-onset Still's disease: clinical course and outcome. Arthritis Rheum 1987; 30: 186-94.
- 7- Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, ve ark. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. J Rheumatol 1992; 19: 424-30.
- 8- Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. Ann Rheum Dis 2006; 65: 564-72.
- 9- Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, ve ark. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. Medicine (Baltimore) 1991; 70: 118-36.

- 10- Ohta A, Yamaguchi M, Tsunematsu T, ve ark. Adult Still's disease: a multicenter survey of Japanese patients. *J Rheumatol* 1990; 17(8): 1058-63.
- 11- Cagatay Y, Gul A, Cagatay A, ve ark. Adult-onset Still's disease. *Int J Clin Pract* 2007; 1-6.
- 12- Mason C, Le Loet X, Liote F, ve ark. Adult Still's disease. Part II. Management, outcome, and prognostic factors. *Rev Rhum Engl Ed* 1995; 62(11): 758-65.
- 13- 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: 1055-65.
- 14- Khraishi M, Fam AG. Treatment of fulminant adult Still's disease with intravenous pulse methylprednisolone therapy. *J Rheumatol* 1991; 18(7): 1088-90.
- 15- Koizumi R, Tsukada Y, Ideura H, Ueki K, Maezawa A, Nojima Y. Treatment of adult Still's disease with dexamethasone, an alternative to prednisolone. *Scand J Rheumatol* 2000; 29(6): 396-8.
- 16- Efthymiou P, Georgy S. Pathogenesis and management of adult-onset Still's disease. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36: 144-52.
- 17- Marchesoni A, Ceravolo GP, Battafarano N, ve ark. Cyclosporin A in the treatment of adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 1997; 24: 1582-7.
- 18- Cefle A. Leflunomide and azathioprine combination in refractory adult-onset Still's disease. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 764-7.
- 19- Jung JH, Jun JB, Yoo DH, ve ark. High toxicity of sulfasalazine in adult onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 245-8.
- 20- Fujii T, Akizuki M, Kameda H, ve ark. Methotrexate treatment in patients with adult onset Still's disease-retrospective study of 13 Japanese cases. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 144-8.
- 21- Fautrel B, Borget C, Rozenberg S, ve ark. Corticosteroid sparing effect of low dose methotrexate treatment in adult Still's disease. *J Rheumatol* 1999; 26: 373-8.
- 22- Mahmud T, Hughes GR. Intravenous immunoglobulin in the treatment of refractory adult Still's disease. *J Rheumatol* 1999; 26(9): 2067-8.
- 23- Permal S, Wechsler B, Cabane J, Perrot S, Blum B. Treatment of Still disease in adults with intravenous immunoglobulins. *Rev Med Interne* 1995; 16: 250-4.
- 24- Vignes S, Wechsler B, Amoura Z, ve ark. Intravenous immunoglobulin in adult Still's disease refractory to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 295-8.
- 25- Bennett AN, Peterson P, Sangle S, ve ark. Adult onset Still's disease and collapsing glomerulopathy: successful treatment with intravenous immunoglobulins and mycophenolate mofetil. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43(6): 795-9.
- 26- Asherson RA, Pascoe L. Adult onset Still's disease: response to Enbrel. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(9): 859-60.
- 27- Husni ME, Maier AL, Mease PJ, ve ark. Etanercept in the treatment of adult patients with Still's disease. *Arthritis Rheum* 2002; 46(5): 1171-6.
- 28- Serratrice J, Granel B, Disdier P, Weiller PJ, Dussol B. Resolution with etanercept of nephrotic syndrome due to renal AA amyloidosis in adult Still's disease. *Am J Med* 2003; 115(7): 589-90.
- 29- Kokkinos A, Iliopoulos A, Greka P, Efthymiou A, Katsilambros N, Sfikakis PP. Successful treatment of refractory adult-onset Still's disease with infliximab. A prospective, non-comparative series of four patients. *Clin Rheumatol* 2004; 23: 45-9.
- 30- Olivieri I, de Stefano G, Padula A, La Gala A, de Stefano C. Infliximab in a case of early adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol* 2003; 22: 369-70.
- 31- Cavagna L, Caporali R, Epis O, Babbio-Pallavicini F, Montecucco C. Infliximab in the treatment of adult Still's disease refractory to conventional therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 329-32.
- 32- Dechant C, Schauenberg P, Antoni CE, Kraetsch HG, Kalden JR, Manger B. Longterm outcome of TNF blockade in adult-onset Still's disease. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129(23): 1308-12.
- 33- Fautrel B, Sibilia J, Mariette X, Combe B, the Club Rhumatismes et Inflammation. Tumour necrosis factor ? blocking agents in refractory adult Still's disease: an observational study of 20 cases. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(2): 262-6.
- 34- Meaux-Ruault N, Magy N, Gil H, Dupond JL. Efficacy of thalidomide in refractory adult Still's disease: a new case report. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(2): 272.
- 35- Godinho F, Santos MJ, Canas Da Silva J. Refractory adult onset Still's disease successfully treated with anakinra. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 647-8.
- 36- Kötter I, Wacker A, Koch S, ve ark. Anakinra in patients with treatment-resistant adult-onset Still's disease: Four case reports with serial cytokine measurements and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 37: 189-97.
- 37- Lequerre T, Quartier P, Rosellini D, ve ark. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 302-8.
- 38- Iwamoto M, Nara H, Hirata D, Minota S, Nishimoto N, Yoshizaki K. Humanized monoclonal anti-interleukin-6 receptor antibody for treatment of intractable adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 2002; 46(12): 3388-9.
- 39- Matsumoto K, Nagashima T, Takatori S, ve ark. Glucocorticoid and cyclosporine refractory adult onset Still's disease successfully treated with tocilizumab. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 485-7.
- 40- Lanza F, Dominici M, Govoni M, ve ark. Prolonged remission state of refractory adult onset Still's disease following CD34-selected autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 1037.
- 41- Ahmadi-Simab K, Lamprecht P, Jankowiak C, ve ark. Successful treatment of refractory adult onset Still's disease with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1117-8.