



Morbo di Still dell'Adulto

Maria Bruzzone

S.C. Reumatologia

A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino

Definizione

Il morbo di Still dell'adulto (AOSD, *Adult Onset Still's Disease*) è una rara malattia sistemica infiammatoria a eziologia ancora in parte sconosciuta, caratterizzata da febbre ($> 39\text{ C}^\circ$), rash cutaneo, poliartralgie e coinvolgimento multiorgano.

Un po' di storia..



George Still nel 1897 descrisse 22 bambini affetti da artrite idiopatica giovanile.

Nel 1896 già pubblicato primo caso di soggetto adulto su *Lancet*.

Nel 1971 Eric Bywaters descrisse 14 adulti con caratteristiche simili alla forma infantile di artrite con interessamento sistemico.

Epidemiologia

- Incidenza annuale : 0,16 casi per 100.000 abitanti in Francia ; 0,22 in Giappone ; 0,4 in Norvegia con distribuzione simile tra i due sessi
- Età media alla diagnosi: 36 anni
- Due picchi di distribuzione : tra i 16 e i 25 anni e tra i 36 e i 46 anni . Possibile esordio oltre i 60-70 anni
- Prevalenza : in Europa e in Giappone da 1 a 34 casi per 1 milione di abitanti
- 3-20 % FUO

Eziopatogenesi

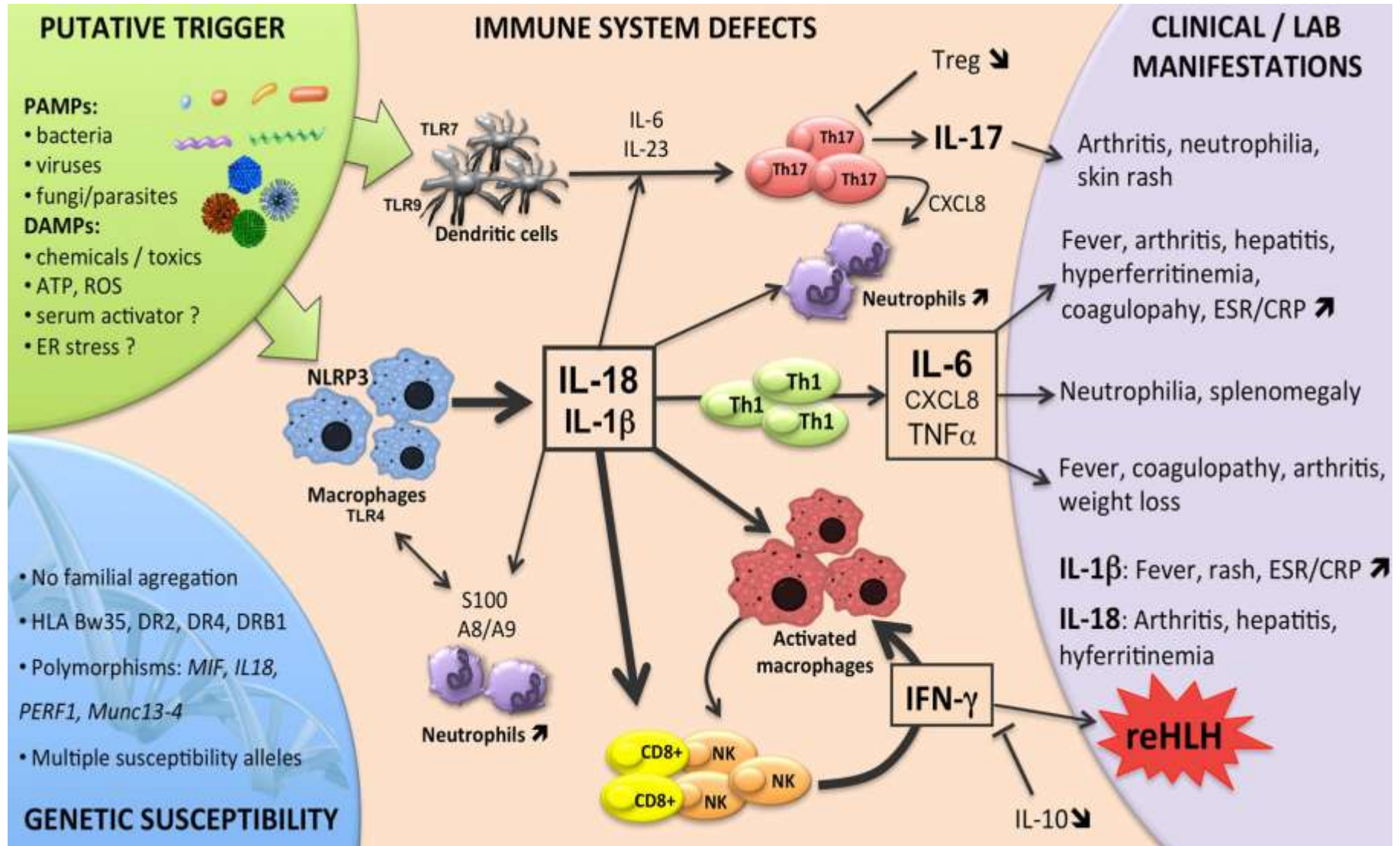
Immunol Res (2015) 61:53–62
DOI 10.1007/s12026-014-8561-9

CUTTING EDGE IN AUTOIMMUNITY

Pathogenesis of adult-onset Still's disease: new insights from the juvenile counterpart

**Yvan Jamilloux • Mathieu Gerfaud-Valentin •
Fabio Martinon • Alexandre Belot • Thomas Henry •
Pascal Sève**

Eziopatogenesi



Caratteristiche cliniche

- Febbre
- Rash cutaneo
- Artralgia/artrite
- Mialgie
- Linfadenomegalia superficiale e/o profonda
- Faringodinia
- Epato-splenomegalia
- Pleuro-pericardite
- Perdita di peso
- Dolore addominale, infiltrati polmonari, ipertensione polmonare

Caratteristiche cliniche: case reports

Ictus, sindrome da encefalopatia posteriore reversibile, sordità bilaterale, meningite asettica, encefalite, glomerulonefrite membranosa, glomerulonefrite necrotizzante, nefrite tubulo-interstiziale, congiuntivite, uveite, retinopatia, pseudotumor orbitale infiammatorio, angiocolite, trombosi della vena porta, linfadenopatia necrotizzante granulomatosa e angioedema.

Table 1
Comparison between the main literature series dedicated to adult-onset Still's disease.

	Pouchot [13]	Fautrel [84]	Pay [85]	Cagatay [11]	Zhu [86]	Kong [87]	Colina [89]	Chen [12]	Gerfaud-Valentin [4]
Findings	1991	2002	2005	2007	2009	2010	2011	2012	2013
<i>Number of patients</i>	62	72	95	84	77	104	76	61	57
<i>Males</i>	34 (55)		45 (47)	25 (30)	23 (30)		32 (42)	29 (48)	27 (47)
<i>Females</i>	28 (45)		50 (53)	59 (70)	54 (70)		44 (68)	32 (52)	30 (53)
<i>Diagnosis at ages 16 to 35</i>	50 (81)			45 (54)	51 (66)			43 (70)	27 (47)
<i>Age at diagnosis (years)</i>									
Mean		35.2				32.5 [16–64]	36 [11–70]		
Median [range]			27 [16–82]						36 [16–75]
<i>Delay to final diagnosis (months)</i>									
Mean							21 months		
Median [range]			3 [0.5–84]						4 [0–312]
<i>Fever</i>	62 (100)	61 (85)	94 (99)	80 (95)	77 (100)	104 (100)	76 (100)	61 (100)	54 (95)
<i>Weight loss</i>			17 (18)	16 (19)					25 (44)
<i>Rash</i>	54 (87)	51 (71)	78 (82)	50 (60)	66 (86)	98 (94)	44 (58)	48 (79)	44 (77)
<i>Arthralgia/arthritis</i>	62 (100)	64 (89)	95/95 (100)	81 (96)	67 (87)	93 (90)	55 (72)	49 (80)	54 (95)
<i>Sore throat/pharyngitis</i>	57 (92)	38 (53)	63 (66)	55 (66)	60 (78)	81 (78)	28 (37)	51 (84)	30 (53)
<i>Myalgia</i>	52 (84)		66 (70)	11 (13)	43 (56)		8 (13)	22 (36)	25 (44)
<i>Lymphadenopathy</i>	46 (74)	32 (45)	35 (37)	28 (33)	35 (45)	69 (66)	29 (38)	32 (52)	34 (60)
<i>Splenomegaly</i>	34 (55)		40 (42)	24 (29)	22 (29)	HSMG 46 (44)	22 (29)	39 (64)	17 (30)
<i>Hepatomegaly</i>	27 (44)		43 (45)	32 (38)	9 (12)			13 (21)	12 (21)
<i>Pleurisy</i>	33 (53)		21 (22)	8 (10)	9 (12)	Both 31 (30)	18 (24)	7 (11)	10 (18)
<i>Pericarditis</i>	23 (37)	15 (21)	8 (8)	10 (12)	2 (3)		15 (20)	6 (10)	11 (19)
<i>Abdominal pain</i>	30 (48)			1 (1)	16 (21)			2 (3)	10 (18)
<i>Evolutive onset</i>									
Monocyclic			20 (21)	28 (33)			20 (26)		17 (30)
Polycyclic			16 (17)	28 (33)			23 (30)		25 (44)
Chronic			39 (41)	23 (27)			33 (43)		15 (26)
<i>White blood cells $\geq 10^4/\text{mm}^3$</i>	58 (94)	64 (89)		69 (82)	63 (82)	102 (98)	69 (91)	49 (80)	39/54 (72)
<i>PMN $\geq 80\%$</i>	55 (89)	50 (69)	60 (79)	35 (56)				36 (59)	39/50 (78)
<i>Anemia</i>	42 (68)			30 (36)	29 (38)	72 (69)	40 (53)	11 (18)	32/49 (65)
<i>Heightened C-reactive protein</i>			87 (97)		52 (66)	86 (92)	74 (97)	52/52 (100)	49/51 (96)
<i>Elevated erythrocyte sedimentation rate</i>	62 (100)		89 (94)	79 (94)	44 (90)	100 (96)	73 (96)	60 (98)	24/25 (96)
<i>High serum ferritin ($>500 \mu\text{g/L}$)</i>		50 (69)	81 (89)	80 (95)	30 (97)	75 (72)	68 (89)	17/18 (94)	39/51 (76)
<i>Glycosylated ferritin $\leq 20\%$</i>		52 (72)							28/37 (76)
<i>Elevated liver enzymes</i>	47 (76)	53 (74)	59 (64)	30 (36)	48 (62)	65 (62)	57 (75)	43 (70)	27/50 (54)
<i>Negative for rheumatoid factor</i>	58 (94)	71 (99)			63 (94)	99 (95)	72 (95)	57 (93)	49/49 (100)
<i>Negative for antinuclear antibodies</i>	55 (89)	66 (92)			69 (93)	104 (100)	69 (91)	55 (90)	4/52 (8)

Values expressed as number (percentage), median [range], or positive/tested (percentage of tested) – HSMG: hepatosplenomegaly.

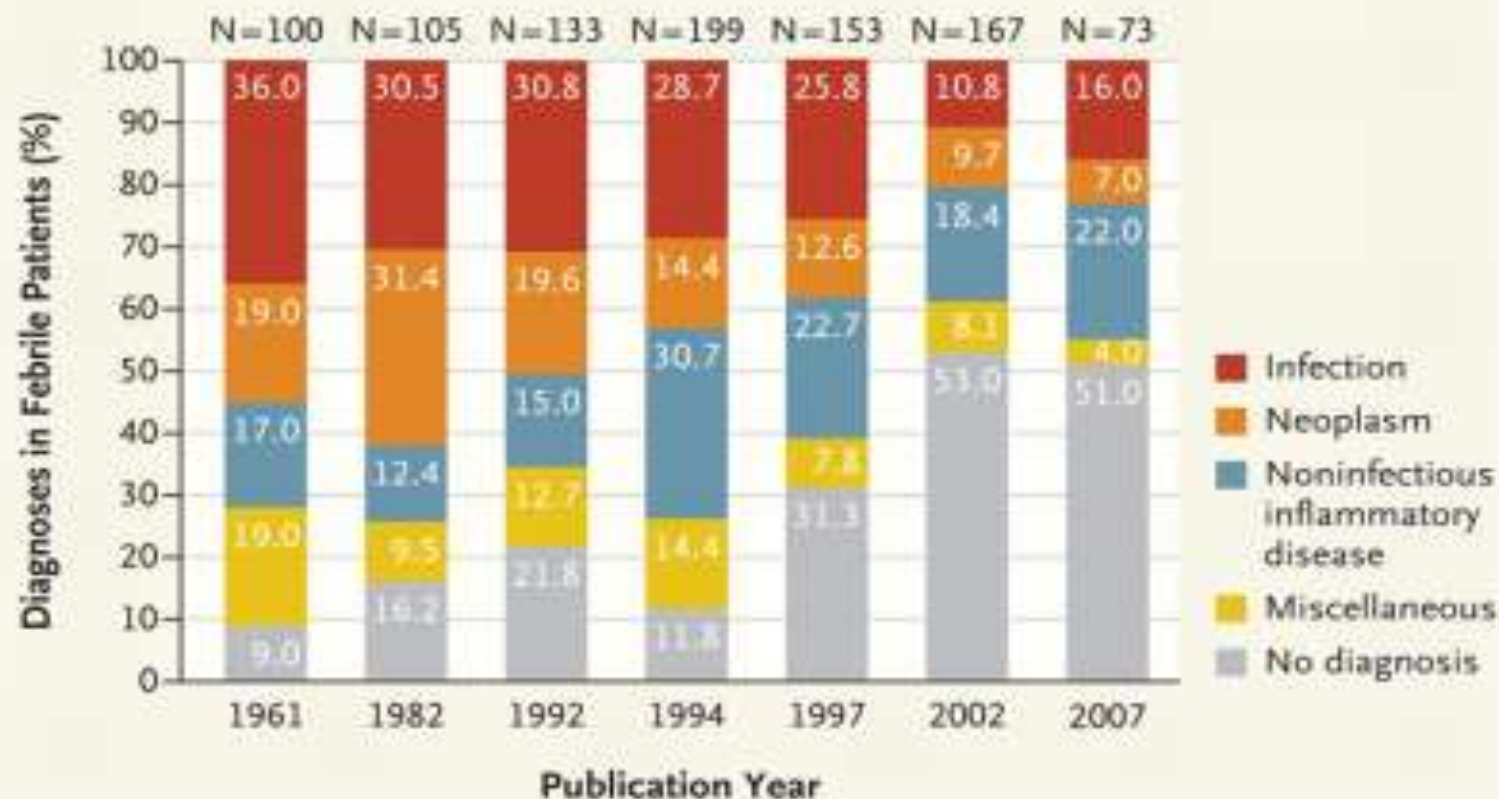
Febbre



- Presente nel 85-100% dei pazienti,
- 1-2 vv/die
- Esordio improvviso: in meno di 4 ore supera i 39 °C
- Precede gli altri sintomi
- In Europa rappresenta dal 3 al 20% delle FUO

Classic FUO: Epidemiologic Trends

Distributions of Diagnoses (and Lack of Diagnosis) among Patients with Fever



Rash cutaneo



- Eruzione maculo-papulare, rosa salmone
- Incidenza: 60-95 %
- Coinvolge tronco ed estremità prossimali, raramente mani, piedi e al volto.
- Provocata talvolta dallo sfregamento della cute o dal contatto con gli indumenti (solco sottomammario e giro vita)
- Es.istologico: infiammazione perivascolare del derma superficiale con infiltrato linfocitario e istiocitario; all'immunofluorescenza : a livello della parete dei vasi minima deposizione C3.

Artralgia/artrite

- Frequenza: 64-100%
- Sedi più colpite : polsi, ginocchia e caviglie.
- Tipico interessamento del carpo e dell'osso capitato.
- Simmetrico e concomitante al picco febbrile. Inizialmente, transitorio e oligoarticolare, in seguito poliartrite cronica ed erosiva.
- **Liquido sinoviale:** carattere infiammatorio, spesso con leucocitosi neutrofila (media di 13.000 leucociti/ μ l, ma con *range* variabile da 100 a 48.000/ μ l)
- **Biopsia sinovia** : quadro di sinovite cronica con modica proliferazione cellulare tra gli strati sinoviali, moderato ingorgo vascolare e un infiltrato di mononucleati .

Mialgie

- Incidenza: 56- 84%
- Possono essere di entità severa e spesso concomitanti con la puntata febbrile. In genere non vi è debolezza muscolare ma si può osservare lieve aumento del CK e LDH
- L'EMG e la biopsia muscolare sono in genere normali, ma a volte possono mostrare un quadro di miopatia aspecifica.

Linfoadenomegalia

- Dal 33 al 75% dei pazienti
- Linfoadenopatia latero-cervicale con linfonodi mobili e di consistenza normale.
- La biopsia linfonodale rivela un quadro di **iperplasia immunoblastica paracorticale**.
- Immunoistochimica: iperplasia policlonale benigna dei linfociti B

Faringite



- Quadro di severa faringite non suppurativa
- Può verificarsi in concomitanza alla riacutizzazione della malattia.
- Spesso si presenta come sintomo d'esordio.

Interessamento epatico

- Epatomegalia e rialzo delle transaminasi in circa il 50-75% dei pazienti
- Importante cofattore è il concomitante uso di FANS
- Rari casi di insufficienza epatica fulminante
- **Biopsia epatica:** risultato è in genere aspecifico potendo variare da un quadro di lieve compromissione sino alla necrosi severa.

Interessamento renale

- Nefrite interstiziale
- Glomerulonefrite
- Amiloidosi renale
- Glomerulopatia focale segmentaria con sclerosi del flocculo

Interessamento cardio-polmonare

- 25 - 40%
- Pleurite e/o pericardite con versamento, dolore toracico, modica tosse e modesta dispnea
- Descritti rari casi di grave interstiziopatia con evoluzione in ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*).
- Raramente miocardite

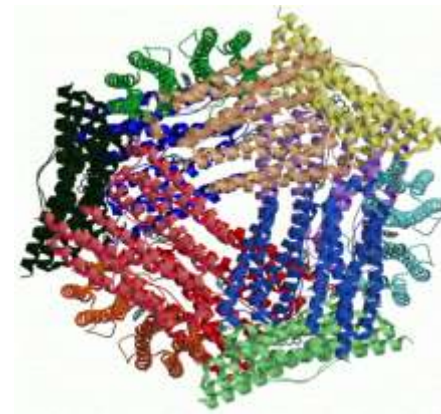


Esami di laboratorio

- Aumento di VES e PCR
- Leucocitosi neutrofila
- Iperferritinemia
- Assenza degli ANA
- Assenza del fattore reumatoide
- Aumento degli enzimi epatici
 - Ipertransaminasemia lieve
 - Ipertransaminasemia severa
 - Colestasi
- Aumento LDH
- Anemia
- Trombocitosi
- Procalcitonina negativa



Iperferritinemia



- Ferritina sierica aumentata nel 70-95 %
- $> 3000 \mu\text{g/l}$ fino a $10.000 \mu\text{g/l}$
- Correlata con l'attività di malattia
- **Isoforma glicosilata** nettamente più specifica
- Il valore $< 20\%$ inserito da Fautrel come criterio diagnostico maggiore .
- Ferritina aumentata con frazione glicosilata $\leq 20\%$ modesta sensibilità ma alta specificità
- Tale condizione si ritrova anche nella sindrome emofagocitica, linfomi e reazioni severe a farmaci

Esami strumentali



- Rx: non utili a fin diagnostici; più mostrare eventuali erosioni articolari
- ECT addome e staz. linfonodali, evidenza epato-splenomegalia, a livello linfonodale caratteristiche “reattive”
- TC: per evidenziare sierositi, epato-splenomegalie, linfadenomegalia profonda; maggiormente usata per escludere neoplasie
- PET: pochi dati di letteratura; aiuta ad escludere infezioni, neoplasie e vasculiti sistemiche.

Table 2

Differential diagnosis of adult-onset Still's disease.

Diseases	Diagnostic tests
<i>Infections</i>	
Viral infections	Serology, PCR
HIV	
<i>Herpesviridae</i>	
Measles, rubella...	
Viral hepatitis	
<i>Parvovirus B19</i>	
Infective endocarditis	Blood cultures, ultrasonography
Borreliosis, Brucellosis, Yersiniosis	Serology, PCR
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> , syphilis ...	Serology, PCR
Toxoplasmosis	Serology, PCR
<i>Neoplasia</i>	
Malignant lymphoma	CT, PET/CT, Bone marrow examination, lymph node biopsy
Multicentric Castleman disease	Lymph node biopsy
Angioimmunoblastic T cell lymphoma	Lymph node biopsy
<i>Drug reactions</i>	
Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms	Eosinophil count, skin biopsy
<i>Autoimmune diseases</i>	
Systemic lupus erythematosus	Antinuclear autoantibodies
Idiopathic inflammatory myositis	Idem, muscle biopsy
Rheumatoid arthritis	Anti-citrullinated peptides autoantibodies, rheumatoid factor
Systemic vasculitides	ANCA, tissue biopsy, arteriography
<i>Autoinflammatory diseases</i>	
Familial Mediterranean fever	Familial history, MEFV gene analysis
Mevalonate kinase deficiency	Urinary mevalonic acid, mevalonate kinase analysis
TNF receptor-associated periodic syndrome	TNFRSF1A gene analysis
Reactive arthritis	HLA B27, magnetic resonance imaging
<i>Other</i>	
Sarcoidosis	
Neutrophilic dermatosis	
Kikuchi–Fujimoto disease	

PCR: polymerase chain reaction – CT: computed tomography – ANCA: antineutrophil cytoplasmic antibodies.

Autoimmunity Reviews 13 (2014) 100–122

Contents lists available at ScienceDirect

Autoimmunity Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/eutrev

Review

Adult-onset Still's disease

Mathieu Gerfaud-Valentin^{a,b,c}, Yvan Jamilloux^{a,d,g}, Jean Iwaz^{b,c,d,f}, Pascal Sève^{a,b,c,h}

Decorso Clinico

- pattern autolimitantesi o monociclico
- pattern intermittente o policiclico
- pattern articolare cronico

Criteri diagnostici

Criteri di Yamaguchi

Maggiori

- Febbre $>39^{\circ}\text{C}$, intermittente, ≥ 1 settimana
- Artralgia o artrite >2 settimane
- Rash tipico
- Leucociti $>10.000/\mu\text{l}$ ($>80\%$ neutrofili)

Minori

- Faringite
- Linfadenomegalia e/o splenomegalia
- Ipertransaminasemia
- ANA e FR negativi
- Diagnosi: 5 criteri (almeno due maggiori)
- Criteri di esclusione: infezioni, neoplasie (principalmente linfomi), altre malattie reumatiche

Fautrel *et al*

Maggiori

- Puntate febbrili $\geq 39^{\circ}$
- Artralgia
- FR e ANA negativi
- Faringite
- PMN ≥ 80
- Ferritina glicosilata $\leq 20\%$

Minori

- Esordio < 35 anni
- Leucociti $\geq 10.000/\mu\text{l}$
- Diagnosi: 4 criteri maggiori oppure 3 criteri maggiori + 2 minori

Prognosi e complicanze

- **Prognosi peggiore:** sviluppo in fase precoce di un quadro di poliartrite, il coinvolgimento dei cingoli e la durata della terapia con glucocorticoidi superiore a due anni .
- **Complicanze:** molto rare; infezioni opportunistiche, linfomi non Hodgkin, polmonite interstiziale, ipertensione polmonare, empiema pleurico, miocardite, tamponamento cardiaco, amiloidosi renale, glomerulopatia collassante, megacolon tossico, ipotiroidismo, polineuropatie ecc.
- **Più gravi e potenzialmente mortali :**
 - interessamento del sistema nervoso centrale
 - epatite acuta severa
 - **MAS:** pancitopenia da emofagocitosi, coagulopatia da consumo, sindrome da distress respiratorio dell'adulto e deficit multiorgano
- Istiocitosi di classe II che può essere ereditaria o conseguire a infezioni, neoplasie, connettiviti e stati di immunodepressione.
- BOM numerosi macrofagi (istiociti) differenziati reclutati per la fagocitosi di elementi ematopoietici.

Terapia

- FANS: non controllano i sintomi, rapporto costo/beneficio sfavorevole; trattamento di supporto durante il processo diagnostico.
- Corticosteroidi: efficaci nel 65%, dosaggio iniziale di 0,5-1 mg/kg/die prednisone oppure boli metilprednisolone (1000 mg x 3-5 gg). Durata del trattamento dipende dalla severità dei sintomi
- DMARDs
- Ig ev

Terapia con farmaci biologici

- AntiTNF α
- Anti IL1
 - Anakinra (anti-IL1ra)
 - Canakinumab (anti-IL1 β)
- Tocilizumab

Adult-onset Still's disease

Mathieu Gerfaud-Valentin ^{a,b,c}, Yvan Jamilloux ^{a,d,g}, Jean Iwaz ^{b,c,e,f}, Pascal Sève ^{a,b,c,*}

Table 5

Main case series on biologic agents in refractory adult-onset Still's disease.

Targeted biotherapy and 1st author, year [Ref.]	Patients	AOSD pattern	Design	Mean follow-up (months)	Complete remissions (n; %)	Partial remissions	Steroid-spared (n; MSDD (mg))	Steroid stopped	Infections (severe ones)	Severe skin rashes
<i>Etanercept</i>										
Husni, 2002 [204]	12	CPA	Prospective open-label	6	0	7	NA	0	1 (0)	0
<i>Infliximab</i>										
Cavagna, 2001 [206]	3	CPA	Case series	2	0	2	NA	NA	0 (0)	1
Kraetsh, 2001 [207]	6	S; CPA	Case series	NA	4; 67	2	3	NA	0 (0)	0
Kokkinos, 2004 [208]	4	S; CPA	Case series	11	4; 100	0	2	1	0 (0)	0
<i>Etanercept, infliximab</i>										
Fautrel, 2005 [209]	20	CPA	Case series	13	5; 25	11	NA	NA	2 (0)	0
<i>Anakinra</i>										
Fitzgerald, 2005 [218]	4	S	Case series	11.5	3; 75	1	4	3	1 (0)	0
Kallioliass, 2007 [219]	4	S	Case series	11	1; 25	3	4	3	0 (0)	0
Kötter, 2007 [220]	4	S; CPA	Case series	21	4; 100	0	≥2	NA	0 (0)	0
Lequerré, 2008 [221]	15	S; CPA	Case series	14	9; 64	2	8; MSDD: 18.2	2	2 (0)	1
Laskari, 2011 [222]	25	S; CPA	Case series	15	21; 84	3	NA	12	7 (0)	3
Nordström, 2012 [226]	12	S; CPA	Prospective randomized open-label	6	6; 50	NA	NA; MSDD: 10.8	3	0 (0)	0
Giampietro, 2013 [223]	28	S (54%); CPA (46%)	Case series	23	12; 43	4	15; MSDD: 24.7	NA	NA (0)	2
<i>Tocilizumab</i>										
Puéchal, 2011 [240]	14	CPA	Case series	6	8; 57	1	NA; MSDD: 13	NA	0 (0)	1
Cipriani, 2013 [241]	11	S; CPA	Case series	12	9; 82	2	3	8	1 (0)	0
Elkayam, 2014 [242]	15	CPA	Case series	16	12; 80	2	5; MSDD: 23.8	9	0 (0)	0

CPA: chronic polyarthritis – S: systemic pattern – MSDD: mean steroid dose decreasing – NA: not available.

Treatment of adult-onset Still's disease: a review

Yvan Jamilloux^{1,3,*}

Mathieu Gerfaud-Valentin^{1,*}

Thomas Henry³

Pascal Sève¹

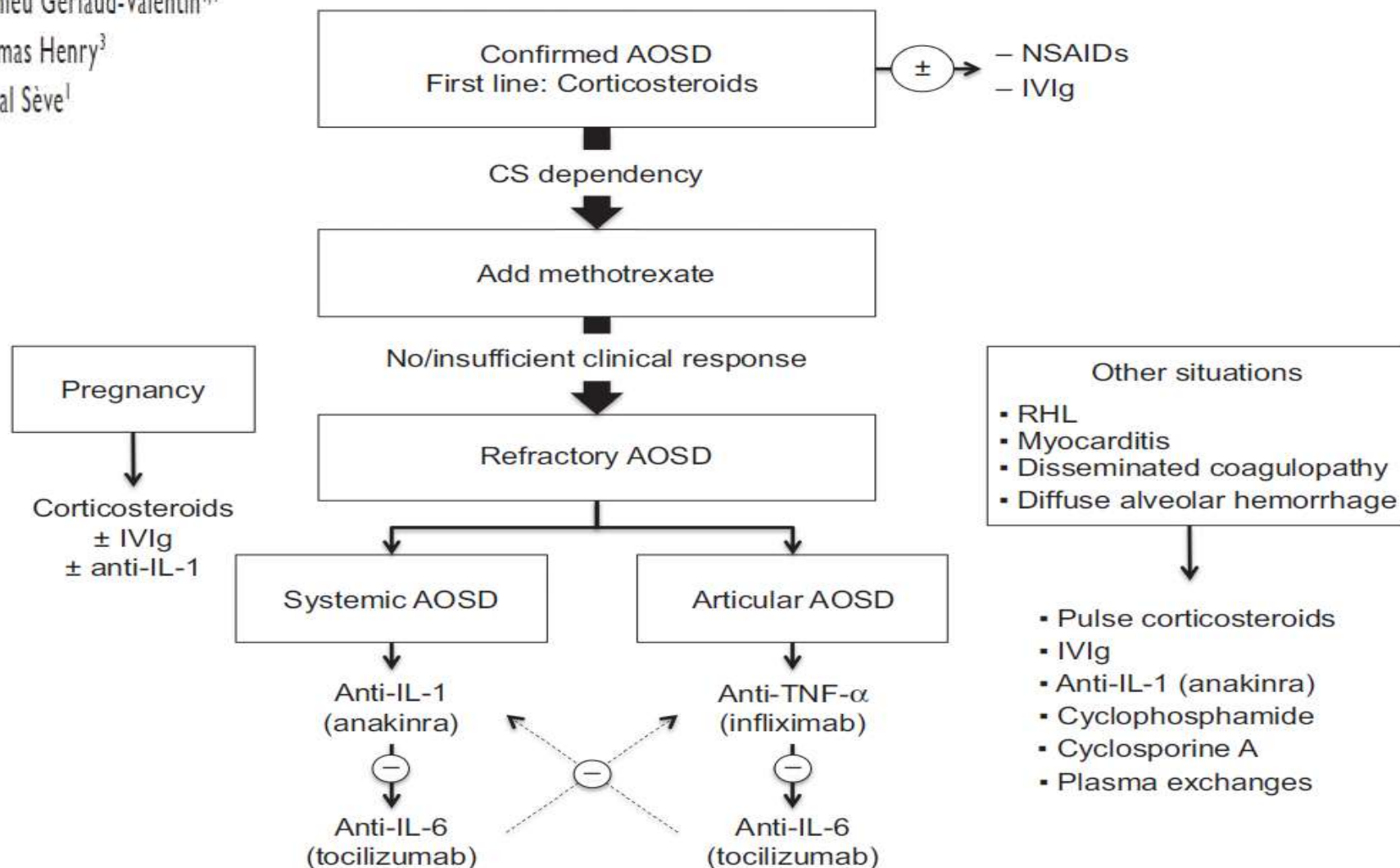


Figure 1 Management algorithm for adult-onset Still's disease.

Abbreviations: AOSD, adult-onset Still's disease; CS, corticosteroids; IVIg, intravenous immunoglobulin; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; RHL, reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis.

Table 4 The first, second, and third line of biologic treatments followed by Italian AOSD cohort

Biologic agents	No. beginners (%)	No. in progress (%)
1st-line biologics		
Anakinra	31 (53.4 %)	17 (56.7 %)
TNF-blockers	27 (46.6 %)	13 (43.3 %)
-Adalimumab	4 (6.9 %)	
-Etanercept	12 (20.7 %)	
-Infliximab	5 (8.6 %)	
Total	58 (23.7 %)	30 (12.2 %)
2nd-line biologics		
Anakinra	4 (21.1 %)	4 (44.4 %)
TNF-blockers	10 (52.6 %)	3 (33.3 %)
-Adalimumab	5 (26.3 %)	
-Etanercept	3 (15.8 %)	
-Infliximab	2 (10.5 %)	
Others	5 (26.3 %)	2 (22.2 %)
-Abatacept	1 (5.3 %)	
-Rituximab	2 (10.5 %)	
-Tocilizumab	2 (10.5 %)	
Total	19 (7.7 %)	9 (3.7 %)
3rd-line biologics		
Anakinra	0 (0 %)	
TNF-blockers	4 (57.1 %)	2 (66.7 %)
-Etanercept	2 (28.6 %)	
-Golimumab	1 (14.3 %)	
-Infliximab	1 (14.3 %)	
Others	3 (42.9 %)	1 (33.3 %)
-Abatacept	1 (14.3 %)	
-Rituximab	1 (14.3 %)	
-Tocilizumab	1 (14.3 %)	
Total	7 (2.8 %)	3 (1.2 %)



disponibile su www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



CASO CLINICO

Malattia di Still nell'adulto, la più internistica delle patologie reumatiche: concetti attuali e nostra esperienza con sei pazienti

Adult-onset Still's disease, the most internistic of the rheumatic diseases: current concepts and a report of six cases

Roberto Boni, Pier G. Rabitti *

Tra mille dubbi e incertezze un solo consiglio: sforziamoci di formulare diagnosi di AOSD per esclusione, mai per. . . disperazione!



Grazie per l'attenzione