

GMD

Facultad Cs. Médicas
Biblioteca



TFEM 2821

2025



TRABAJO FINAL
CARRERA DE ESPECIALIZACION EN
REUMATOLOGIA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO

Enfermedad de Still del Adulto: La encrucijada inmunoinflamatoria

Autora: **Cichillitti, Lucía**, alumna de la Carrera de Posgrado de Especialización en Reumatología, Universidad Nacional de Rosario.

Tutora: **Dra. Carbone, Dianela**, especialista en Clínica Médica y Reumatología. Instructora de residentes, Carrera de Posgrado de Especialización en Reumatología, Universidad Nacional de Rosario.

Índice

Índice	2
Abreviaturas	3
Introducción	4 - 5
Historia de la Enfermedad de Still	6
Fisiopatogenia	7-11
Manifestaciones clínicas	12-23
Síndrome de Activación Macrofágica	24-27
Complicaciones de Enfermedad de Still	28-29
Diagnóstico	30-39
Diagnósticos diferenciales	40-41
Recomendaciones y terapéutica	42-54
Pronóstico	55
Conclusiones	56
Bibliografía	57-68

Abreviaturas:

AGEs: Productos de glicolización de proteínas
AIJs: Artritis idiopática juvenil sistémica
AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos
AR: Artritis Reumatoide
bDARMEs: Drogas modificadoras de la enfermedad biológicas
CID: coagulación intravascular diseminada
csDARMEs: Drogas modificadoras de la enfermedad convencionales sintéticas
DAMPs: Patrones moleculares asociados a daño
ECI: Enfermedad clínicamente inactiva
EEAG médico/paciente: Escala de evaluación de actividad global de enfermedad por médico/paciente
ESA: Enfermedad de Still del Adulto
EVA: Escala visual análoga
FAN: Factor antinuclear
FOD: Fiebre de origen desconocido
GCs: Glucocorticoides
GF: Ferritina glicosilada
HLA: Antígeno leucocitario humano
IL: Interleuquina
IL-1i: Antagonistas de IL-1
IL-6Ri: Antagonistas del receptor de IL-6
INF: Interferón
LES: Lupus eritematoso sistémico
MAT: Microangiopatía trombótica
MTX: Metotrexate
PAMPs: Patrones moleculares asociados a patógenos
PCR: Proteína C reactiva
PTT: Púrpura trombótica trombocitopénica
SAM: Síndrome de activación macrofágica
TLR: Receptores *Toll-like*
TNF: Factor de necrosis tumoral
VES: Velocidad de eritrosedimentación

Introducción

La enfermedad de Still del adulto (ESA) es una patología autoinflamatoria multisistémica que afecta a personas mayores de 16 años y se caracteriza por la disfunción de la inmunidad innata con evidencia de participación de la inmunidad celular adaptativa.

Presenta similitudes con la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs), por lo que se consideran parte de un mismo espectro de enfermedades, presentando variables dependiendo la edad de inicio.

En 1897 el pediatra George Frederick Still describió el conjunto de signos y síntomas en niños con AIJ, definiendo el Síndrome de Still. Pero fue en el año 1971 cuando se extrapoló dicho síndrome a la población adulta, luego de la publicación de Bywater en la revista *Annals of Rheumatology*.¹

La ESA es más frecuente en adultos jóvenes, con una edad media de 35 años y predominio del sexo femenino. Su incidencia varía desde 0.16/100.000 habitantes en Francia (1995)², 0.4/100.000 en Noruega (1990)³, 0.22/100.000 en Japón (1997)⁴ hasta 0.62/100.000 en Turquía (2015)⁵. En Argentina no existen datos publicados. La prevalencia en Europa y Japón se encuentra entre 0.73 y 6.77 casos por cada 100.000 individuos.^{6 7}

Clínicamente se caracteriza por episodios recurrentes de fiebre (>39°), *rash* asalmonado evanescente y la presencia de artralgias, entre otras manifestaciones clínicas.^{6 42} En la analítica se evidencia leucocitosis con neutrofilia, reactantes de fase aguda aumentados (velocidad de eritrosedimentación (VES), proteína C reactiva (PCR) y ferritina), asociado o no a aumento de transaminasas.⁶

La fisiopatología no está del todo esclarecida; se trata de una interacción entre factores genéticos, infecciosos e inmunológicos, comprobándose la participación de citoquinas, entre ellas, interleuquinas (IL) 1, 6 y 18, Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF α) e Interferón gamma (INF γ). Se ha demostrado la existencia de polimorfismo de los genes que codifican el Antígeno Leucocitario Humano (HLA), citoquinas e interleuquinas.³⁶

Múltiples estudios mostraron diferencias en la presentación clínica según la edad de inicio y según el perfil de citoquinas comprometidas en la fisiopatogenia.³⁵

El diagnóstico es de exclusión, estableciendo diagnósticos diferenciales con patologías neoplásicas, procesos infecciosos, otras patologías autoinflamatorias/ autoinmunes y enfermedades hematológicas, principalmente linfomas.⁶

Actualmente existen criterios de clasificación, siendo los más utilizados los de Yamaguchi y Fautrel^{8 9}.

También se encuentran disponibles *scores* de actividad clínica, como el de Pouchot y el *Score* de manifestaciones sistémicas.^{80 81}

La ESA puede presentar complicaciones, siendo la más severa el síndrome de activación macrofágica (SAM), que puede comprometer la vida del paciente.⁶⁹

En cuanto al tratamiento, la última guía establecida por la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR) y la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica (PReS), concluyen que la instauración temprana de fármacos antagonistas de IL-1 e IL-6 (IL-1i/IL-6Ri) permiten el ahorro de glucocorticoides (GCs) y logran la enfermedad clínicamente inactiva.⁷⁰

Historia de la Enfermedad de Still del Adulto

La AIJ fue descrita por primera vez por Cornil en el año 1864 a partir del diagnóstico de artritis crónica en una paciente de 29 años, cuyos síntomas iniciaron a los 12 años de vida. En el año 1890 Diamantberger analizó 38 casos, concluyendo que la AIJ compromete principalmente articulaciones de gran tamaño, con períodos de activación y remisión, con la consiguiente afectación del crecimiento del niño. En 1897 George Frederick Still, pediatra inglés del *Great Ormond Street Children's Hospital* de Londres, publicó un análisis de 22 casos de niños con afectación articular describiendo un conjunto de signos y síntomas que se encontraban asociados a la artritis, incluyendo fiebre en picos, linfadenopatías, esplenomegalia, hepatomegalia y pericarditis. Posteriormente esta forma de artritis se describió en adultos y se denominó Síndrome de Still-Chauffard.^{10 11 12}

En el año 1967 Schlesinger y colaboradores, luego de estudiar 100 pacientes con esta enfermedad decidieron denominarla Enfermedad de Still, en honor a quien realizó su primera descripción.¹³

Fue en el año 1971 cuando, luego de la publicación de Bywater en *Annals of Rheumatology*, se extrapola el nombre de esta enfermedad a la población adulta denominándose Enfermedad de Still del Adulto, debido a la similitud de manifestaciones clínicas que presentaban con respecto a la población pediátrica.

Los primeros criterios clasificatorios fueron propuestos por Goldman, Beard y Casey en 1980¹⁴, quienes utilizaron los criterios pediátricos en la población adulta. A partir de esta fecha se establecen otros criterios, como los propuestos por Calabro y Londino en 1986¹⁵, Reginato y colaboradores en 1987¹⁶, Cush y colaboradores en 1987¹⁷ y Yamaguchi, Ohta y colaboradores en 1992 en Japón¹⁸. En el 2001, Fautrel y colaboradores publican otra serie de criterios, donde se tienen en cuenta los niveles de ferritina sérica y ferritina glicosilada.⁹

Fisiopatogenia

Se considera a la ESA como el arquetipo del desorden autoinflamatorio sistémico esporádico o no familiar.

Se ha evidenciado que la fisiopatogenia de la ESA es de origen multifactorial, condición que comparte con el resto de las enfermedades autoinflamatorias y autoinmunes, donde los factores genéticos, ambientales, infecciosos e inmunológicos juegan un rol fundamental.

Factores genéticos:

Existen múltiples estudios que comprueban la participación del gen que codifica el HLA en la fisiopatogenia de la ESA. El HLA-Bw35 fue el primer antígeno descrito relacionado con esta patología y con la forma autolimitada de enfermedad, con un pronóstico favorable.¹⁹

En el año 1991 un estudio canadiense sobre 62 pacientes demostró la participación de HLA B17 - B18 - B35 y DR2.²⁰

Así mismo se estableció la relación con el gen DR1*15:01 y el desarrollo de eosinofilia asociada a síntomas sistémicos inducido por drogas (DRESS) en pacientes en tratamiento con IL-1i y IL-6Ri.²¹

Variabes genéticas presentes en otros trastornos autoinflamatorios pueden estar presentes en la ESA, por ejemplo la mutación del gen MEFV (en Fiebre Mediterránea Familiar), el gen TNRSF1A (en síndrome asociado a receptor de TNF)²² y el gen NOD2 (enfermedades granulomatosas).²³

Un estudio reciente demostró que el aumento del ARN mensajero de moléculas que participan en la vía del interferón (CGAS- NLRP4- PKDC-STING1-XRCC5) derivadas de células mononucleares se encuentran aumentadas en pacientes con ESA.²⁴

El polimorfismo del gen que codifica la IL-18 es más frecuente en esta patología como así también las variaciones genéticas del factor estimulante de colonias 1 (CSF 1).²⁵

Existen polimorfismos en el gen del factor de inhibición de migración de macrófagos (MIF) que influyen en los niveles plasmáticos de MIF.²⁶

El gen que codifica NLRP3 presenta polimorfismo y aumento de su concentración debido a disminución de expresión del gen CARD8, que actúa como regulador negativo sobre el NLRP3.²⁷ Estas alteraciones genéticas generan sobreexpresión de citoquinas y perpetúan el proceso inflamatorio.

La formación de autofagosomas se ve influenciada por el gen relacionado a autofagia *16 like 1* (ATG16L1) y se relaciona clínicamente con *rash* y manifestaciones sistémicas de ESA.²⁸

El receptor A3 de la inmunoglobulina leucocitaria (LIR-A3), que se encuentra implicado en el proceso de netosis, se encuentra sobreexpresado.²⁹

Factores desencadenantes:

Si bien se ha evidenciado la participación genética en el inicio de esta patología, se han intentado definir los factores desencadenantes, de los cuales los procesos infecciosos fueron los más estudiados.

Los agentes infecciosos fueron los disparadores más estudiados debido a la similitud de la presentación clínica con la ESA; en estos pacientes se han aislados varios microorganismos, entre ellos virus (rubeola, *Echovirus 8*, *Citomegalovirus*, *Epstein Barr*, *Adenovirus*, *Virus de la Inmunodeficiencia Humana (HIV)*, *Coronavirus*, *Coxsackie 24*, *Herpesvirus 6*, *parainfluenza*, *influenza A*, hepatitis B y C y *Parvovirus B19*) y bacterias (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica*, *Brucella abortus* y *Borrelia burgdorferi*). Aún no se ha podido establecer el rol patógeno específico de estos microorganismos.^{30 31 32}

Una revisión de la literatura realizada en el año 2014, presentó 28 casos de Enfermedad de Still-*like* asociado a neoplasias malignas, incluyendo tumores sólidos en un 60% (principalmente pulmón y mama) y neoplasias hematológicas en el 40% (mayormente linfomas).³³

Existen otras publicaciones que arrojan resultados similares con respecto a la presentación clínica de diferentes neoplasias simulando ESA³⁴, quedando poco esclarecido si las neoplasias pueden cumplir el rol de desencadenantes de este fenómeno autoinflamatorio.

Factores inmunológicos:

- Rol de la inmunidad innata: (Figura 1)

La fisiopatología de la ESA se basa en un desbalance entre el sistema inmune innato y la inmunidad adaptativa, caracterizado por el aumento de citoquinas proinflamatorias que contribuyen a la progresión de la enfermedad.

Las células de la inmunidad innata cumplen un rol fundamental para el desarrollo de esta entidad, destacando los macrófagos y neutrófilos.

Los receptores *Toll-like* (TLR) están ampliamente distribuidos entre las células de la inmunidad innata como son las células dendríticas, neutrófilos, *natural killer*, macrófagos y mastocitos. También se encuentran en las células B, células T y otras células no inmunes. La función de los TLR es la detección y transferencia de señales de alerta o alarminas, denominados patrones moleculares asociados a daño (DAMPs), patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) y productos de la glicosilación enzimática de proteínas (AGEs), provocando la activación de vías de señalización intracelulares de las células de la inmunidad.^{6 35}

- Neutrófilos

La activación de los neutrófilos es un paso fundamental en la patogénesis de la ESA; son responsables del inicio y desarrollo de la inflamación a través de la producción de gránulos enzimáticos y proteínas antimicrobianas, sumado a la producción de NETs (productos de la apoptosis de neutrófilos reconocidos como antígenos principalmente histonas así como otras proteínas y enzimas). Estos productos generan la activación de macrófagos con aumento de citoquinas y activación de NLRP3 inflamosoma, generando el aumento de IL-1 β e IL-18 a través de la caspasa 1. Se ha evidenciado aumento de proteína S100 producida por neutrófilos y macrófagos, la cual se une a TLR 4 y receptores de productos de glicosilación (RAGE) acelerando la activación de neutrófilos.^{6 35 36}

- Macrófagos

Estas células luego de reconocer DAMPs y PAMPs reclutan adaptadores MYD88 y activan la vía intracelular NF κ B induciendo mediadores proinflamatorios. Se ha evidenciado aumento de expresión de MIF, factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y del receptor soluble CD163, este último relacionado con hiperferritinemia. La hiperactivación macrófagica se relaciona con síndrome de activación macrófagica.^{6 36}

- *Natural Killer*

El rol de estas células podría estar relacionado con el impedimento de su función citotóxica. El estímulo de IL-18 sobre las mismas produce su activación y conduce a una excesiva activación y expansión de linfocitos T CD8 citotóxicos los que secretan INF γ y otras citoquinas activadoras de macrófagos.^{6 35 36}

- Inflamosomas:

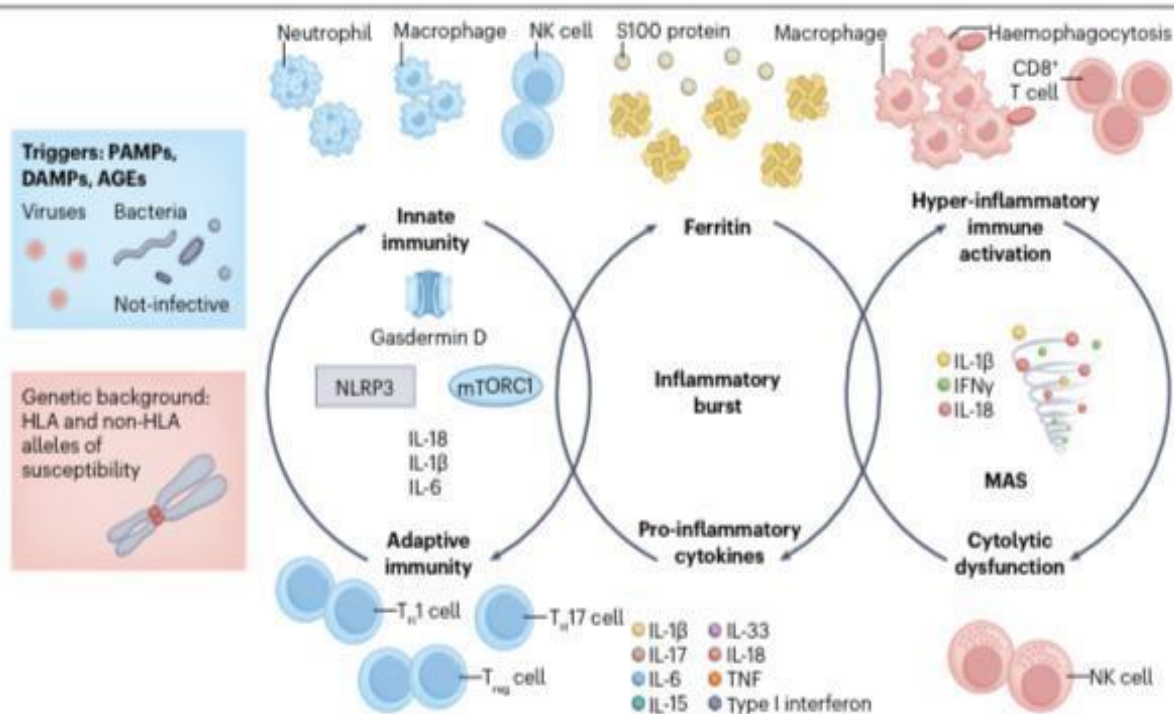
Son complejos moleculares citosólicos que activan las caspasas, fundamentalmente la caspasa 1. Reconocen secuencias proteicas a través de los receptores tipo PPR, dentro de este grupo se encuentran los *NOD-like receptor* (NLR) particularmente los NLRP que se relacionan con la formación de inflamosomas reconociendo DAMPs y PAMPs liberados por virus, bacterias, hongos y por las propias células del organismo en contexto de necrosis, isquemia, cáncer o trauma.

La activación de las caspasas estimula la generación de IL-1 β e IL-18, las que aumentan a su vez la producción de IL-6, IL-8, IL 17A, IL-15 y TNF α .^{36 37}

La gasdermina D, una proteína formadora de poros transmembrana que funcionan como conductos para IL-1 β , se encuentra aumentada.

Por otro lado el papel del INF γ permanece en debate, estimula la producción de quimioquinas (CXCL) en especial la CXCL10 produciendo aumento de movilización de neutrófilos.^{37 38}

Figura 1: Mecanismos etiopatogénicos de ESA



Fuente: Ruscitti, P. et al. (2024) Recent advances and evolving concepts in Still's Disease. Nature Reviews, Reumatology 36

- Rol de la Inmunidad Adaptativa:

Las células T estimuladas por antígenos inducen la producción de IL-1 β . El desarrollo de linfocitos *T helper* patógenos tipo 1 y tipo 17, que producen inhibición en forma simultánea de linfocitos T reguladores, conducen al incremento del fenómeno inflamatorio.³⁹ La diferenciación de células *T helper* a *T helper* folicular y *T helper* periféricas promueven la generación de plasmablastos y producción de IgG con aumento de IL-21.³⁶

- Hiperferritinemia:

El aumento de la ferritina se ha demostrado en la ESA y no se trata sólo de un epifenómeno sino que se encuentra relacionada con la cascada proinflamatoria.

La ferritina es una molécula compuesta por hierro y dos subunidades terminales pesadas (FeH) y livianas (FeL), el radio entre estas subunidades puede variar en los diferentes tejidos. Los macrófagos y hepatocitos son estimulados por IL-6, IL-1 y TNF α produciendo aumento de transcripción de genes que codifican las subunidades de la ferritina independientemente del valor de hierro.⁴⁰

La ferritina H demostró unirse a receptores de los macrófagos y otras células inmunes produciendo asimismo la activación de NLRP3 inflamosoma y aumento de citoquinas.⁴¹

Manifestaciones Clínicas

La Enfermedad de Still presenta diferentes patrones según su curso (Figura 2):

- Patrón monocíclico: único episodio con una duración entre 2 meses y un año, seguido por remisión sostenida.
- Patrón policíclico: brotes recurrentes con remisión entre los mismos.
- Patrón crónico: al menos un episodio con persistencia de síntomas que duran más de un año.⁴²

Se ha establecido relación entre el tipo de patrón del curso de la enfermedad y las manifestaciones clínicas al diagnóstico. Se encuentra mayor presentación de poliartralgias con erosiones articulares en los casos crónicos y fiebre en los casos de curso monocíclico.⁴²

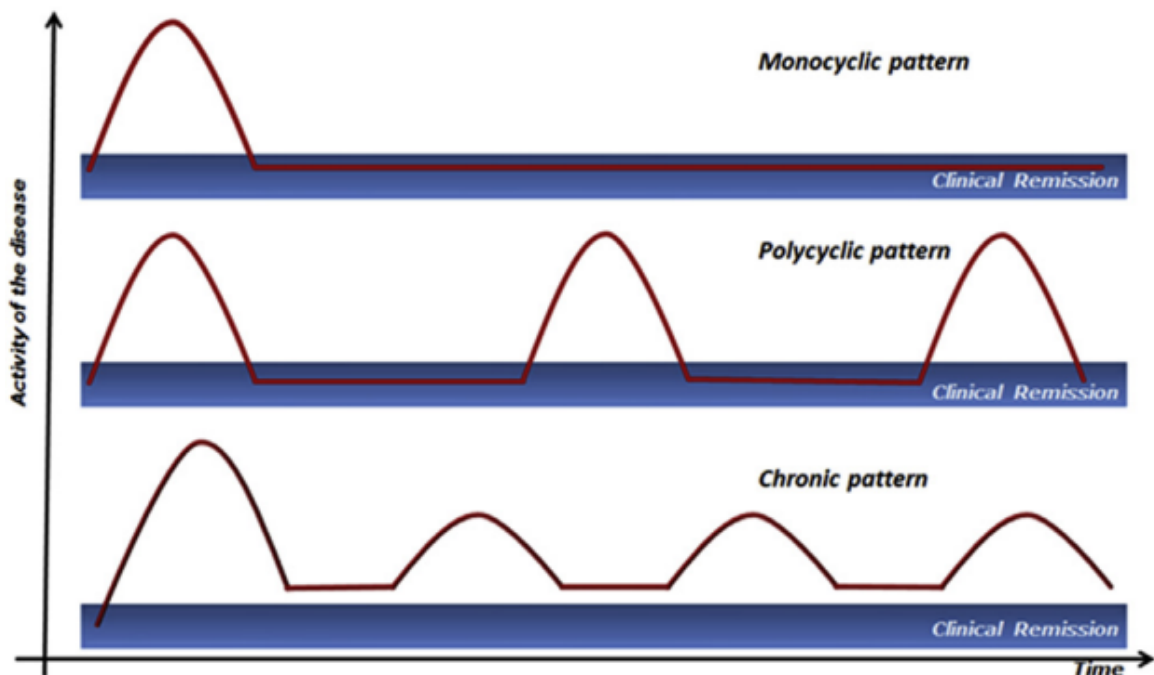


Figura 2: Patrones de curso de la ESA.

Fuente: Giacomelli et al. (2018). A comprehensive review on adult onset Still's disease. Journal of autoimmunity.⁴²

La ESA suele presentarse clínicamente con tres síntomas cardinales: fiebre en picos, rash asalmonado evanescente y artritis o artralgiás.^{36 42}

Con respecto a la edad de inicio, los pacientes con ESA de inicio en la adultez (< 65 años) presentan mayor frecuencia de fiebre, *rash*, mialgias, pérdida de peso, odinofagia, neutrofilia e hipertransaminasemia, comparando con la AIJ sistémica. Los pacientes que inician sus síntomas a una edad mayor de 65 años, suelen presentar menor compromiso cutáneo, hepático, odinofagia y mialgias.

Existen distintos fenotipos de ESA según la clínica, perfil analítico y de citoquinas que intervienen en el proceso^{7 35}:

- Fenotipo 1: pacientes jóvenes, que se presentan con fiebre, *rash* cutáneo y artritis asociado a aumento de ferritina y respuesta mediada por IL-1 β .
- Fenotipo 2: pacientes con PCR y transaminasas elevadas asociado a hepatomegalia, con respuesta predominantemente mediada por IL-6.
- Fenotipo 3: complicaciones sistémicas con compromiso hepático y pulmonar, mediado por INF γ .
- Fenotipo 4: reactantes de fase aguda levemente aumentados, los episodios febriles son menos frecuentes, con predominio de los síntomas articulares, con respuesta mediada por TNF α .

Fiebre

La ESA puede manifestarse como Fiebre de Origen Desconocido (FOD), definida como temperatura mayor o igual a 38.3°C con una duración mayor a tres semanas y sin diagnóstico luego de una semana de evaluación del paciente.⁴³

Yamaguchi incluye dentro de sus criterios mayores la fiebre mayor o igual a 39° en picos.⁸ La fiebre ocurre entre el 60 y el 100% de los pacientes con ESA. Un estudio europeo que evaluó 144 pacientes con FOD concluyó que la ESA representa entre el 3 al 20% de las FODs.^{44 45}

Se presenta frecuentemente como primera manifestación clínica, es constante durante la actividad de la enfermedad, su inicio es súbito y asciende de forma rápida a valores mayores a 39° asociado a escalofríos, suele ser vespertina en forma de picos y compromete el estado general del paciente.⁶

Rash cutáneo

Las manifestaciones cutáneas son consideradas dentro de los criterios mayores de clasificación de la ESA. Se encuentran en un 60-80% de los pacientes con diagnóstico de ESA. El *rash* típico es maculopapular o macular de color salmón, es transitorio y se relaciona con los picos febriles. Se localiza principalmente en miembros y tronco, raramente compromete cara, palmas y plantas (Figura 3 y 4). Suele confundirse con farmacodermias en contexto de inicio de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

En casos atípicos el *rash* puede persistir luego del pico febril y se ha encontrado relación con el grado de actividad de la enfermedad, pudiendo persistir días o semanas sin cambios. Otras manifestaciones menos frecuentes son placas persistentes y pigmentación lineal, placas confluentes y lesiones urticarianas. También se han descrito casos de angioedema, lesiones eccematosas, pústulas en manos y pies, lesiones acneiformes, eritema generalizado y eritema flagelado.⁴⁶

Puede manifestarse con urticaria y prurito asociado a lesiones similares a dermatografismo, lo que se define como fenómeno de Koebner, como resultado del rascado para aliviar el prurito, con una duración mayor a 30 minutos. Se han reportado casos en la literatura de manifestaciones de dermatomiositis-*like*, presentando un desafío diagnóstico con esta patología.

En la anatomía patológica del *rash* típico se evidencia respeto de la epidermis con infiltrado inflamatorio perivascular a nivel de la dermis compuesto por linfocitos y neutrófilos. En los casos de lesiones persistentes se puede encontrar infiltrado de queratinocitos necróticos en las capas superiores de la epidermis.⁴⁶

La presencia de lesiones purpúricas deben hacer sospechar coagulopatía, la cual es una complicación de la ESA y debe ser tratada en forma urgente. Dicha manifestación se encuentra en el SAM, coagulación intravascular diseminada (CID) y en microangiopatía trombótica (MAT), principalmente purpura trombótica trombocitopenica (PTT), denominada también Síndrome de Moschcowitz.

Los diagnósticos diferenciales de las manifestaciones cutáneas persistentes deben realizarse con urticaria, vasculitis urticariana, dermatografismo, liquen plano, lesiones en lupus eritematoso sistémico tipo liquenoide, dermatomiositis, amiloidosis liquenoide, erupción liquenoide inducida por drogas y liquen simple crónico. En cuanto al diagnóstico diferencial del *rash* típico se debe plantear principalmente con infecciones virales como Epstein Barr, Parvovirus B19, Citomegalovirus, Virus de la Inmunodeficiencia Humana,

SARS COV-2, Dengue, Herpes simple 1 y 2, Herpes Zoster, Chikungunya entre otros. También debe considerarse como diagnóstico diferencial las infecciones por sífilis, gonococo, *Salmonella Tiphy*, *Brucella abortus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Coxiella burnetii* y *Borrelia burgdorferi*.^{46 47}

Figura 3

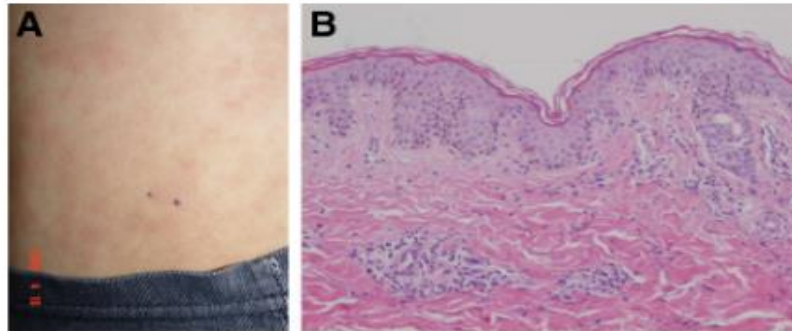


Figura 3: A: Manifestación cutánea con maculopápulas rosadas. B: Histológicamente se revela epidermis normal con infiltrado perivascular superficial conteniendo neutrófilos

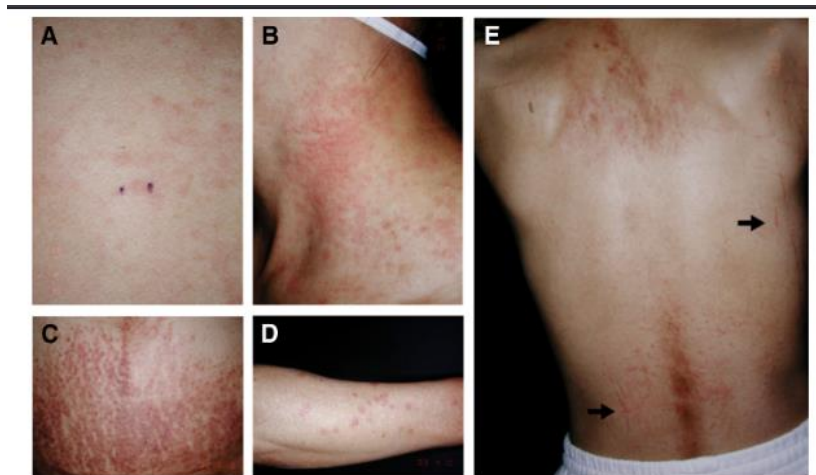


Figura 4: Mujer de 25 años con ESA. A: Rash evanescente típico en tronco. B: Pápulas urticarianas en cuello. C: Placas de liquen hiperpigmentadas simil amiloidosis asociadas a pápulas queratósicas de superficie plana. D: Lesiones papulonodular simil picadura de insecto en el antebrazo. E: Lesiones pigmentadas múltiples en espalda.

Fuente: J Yun-Lee et al. (2012)Evanescent and persistent pruritic eruptions of adult-onset still disease: a clinical and pathologic study of 36 patients. *Seminars in arthritis and rheumatism*.⁴⁶

Manifestaciones articulares

Las artralgias y artritis con sinovitis representan la segunda manifestación clínica más frecuente luego de la fiebre, constatándose en dos tercios de los pacientes. Las artralgias suelen presentarse en forma concomitante con el pico febril.

Característicamente son migratorias al inicio y se establecen durante el curso de la enfermedad. Las articulaciones que más frecuentemente se afectan son las rodillas, caderas y tobillos, pero puede comprometerse cualquier articulación, incluyendo sacroilíacas e interfalángicas distales.⁶

Ocasionalmente afecta las articulaciones en forma simétrica, oligo o poliarticular, simulando la presentación de la artritis reumatoide (AR).

El análisis del líquido sinovial arroja un resultado de más de 2000 células/mm³ confirmando el proceso inflamatorio articular.

Se ha observado en un tercio de los pacientes la evolución a la cronicidad y erosión articular. Un hallazgo característico es la anquilosis aislada bilateral de carpos sin afectación de otras articulaciones de la mano.^{48 49} (Figura 5)



Figura 5: Artritis anquilosante de carpos en ESA. Fuente: Fautrel B. et al. (2008) Adult onset Still disease. *Clinical Rheumatology*.⁴⁹

Otras manifestaciones clínicas

Odinofagia: la odinofagia y faringitis son manifestaciones clásicas, se manifiestan en forma concomitante con registros febriles, presentando cultivos microbiológicos negativos. Se pueden asociar a linfadenopatías, esplenomegalia y hepatomegalia.³⁶

La odinofagia es un síntoma temprano, que puede estar presente hasta en el 70% de los pacientes.

La histología se caracteriza por hiperplasia policlonal reactiva de linfocitos B y T, células plasmáticas y neutrófilos.⁵⁰

Existe en la literatura presentación de casos clínicos de superposición de enfermedad de Kikuchi - Fujimoto asociado a ESA, la misma se caracteriza por linfadenitis histiocítica necrotizante y se manifiesta con linfadenopatías cervicales, fiebre y aumento de VES. Ésta se relaciona con otras patologías autoinmunes y autoinflamatorias, como el lupus eritematoso sistémico (LES), la AR y el síndrome de Sjögren.⁵¹

Compromiso hepático: el compromiso hepático en pacientes con ESA es frecuente, con una presentación heterogénea, la que varía desde el aumento asintomático de transaminasas hasta la falla hepática fulminante. El aumento de transaminasas se presenta en un 23% a un 94% de los pacientes.

En 2009 se llevó a cabo un estudio en China sobre 77 pacientes con ESA, donde se evidenció aumento de transaminasas en un 62%, hepatomegalia en un 11.7% y esplenomegalia en 28.6%.⁵²

Otro estudio realizado también en China desde el 2016 al 2019 sobre 128 pacientes con ESA, concluyó que 104 pacientes presentaron compromiso hepático representando el 81.3%, de los cuales sólo el 17.3% presentaron hepatomegalia. La afectación hepática se relacionó con la actividad de la enfermedad, presentando mayor riesgo de presentar SAM.⁵³

La hepatitis estaría relacionada con la actividad de IL-18, debido a aumento de macrófagos en el parénquima hepático productores de esta IL, generando daño de órgano.⁵³

En la anatomía patológica de la biopsia hepática se observa infiltrado mononuclear periportal e hiperplasia de células de Kupffer, lo que refleja actividad de enfermedad sistémica; este hallazgo se puede evidenciar también en resonancia magnética de abdomen, observándose hiperintensidad periportal en secuencia T2.⁵⁴ (Figura 6)

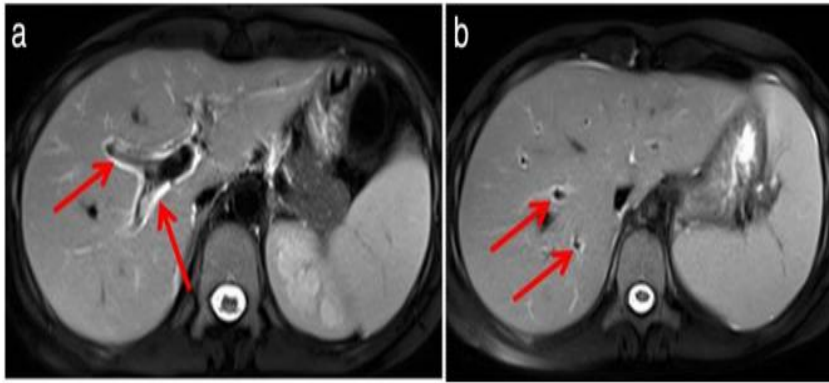


Figure 1 Axial T2-weighted images (a, b) shows significantly increased intensity in the periportal areas (arrows).

Figura 6

Imagen axial en T2, en figuras A y B aumento de intensidad en área periportal

Fuente: M. Koplay et al. (2015) Hepatobiliary and Pancreatic: Magnetic resonance imaging (MRI) features of liver involvement in adult onset Still disease. J Gastroenterol Hepatol.⁵⁴

La falla hepática aguda se trata de una manifestación poco frecuente que requiere de tratamiento inmunosupresor inmediato.

Valuru y colaboradores realizaron en el año 2014 una revisión de casos sobre 77 pacientes con falla hepática aguda en contexto de ESA, de los cuales 7 recibieron trasplante hepático y 2 fallecieron.⁵⁵

En estos pacientes es importante poder determinar la causa de compromiso hepático teniendo en cuenta que el mismo puede deberse también a los fármacos utilizados para control de la enfermedad.⁵⁵

Compromiso Pulmonar: la afectación pulmonar se encuentra entre un 5 y 12% de los pacientes con ESA. Si bien es una manifestación rara, implica gravedad del cuadro y es reflejo de la actividad de la enfermedad. Presenta una mortalidad del 38.9%.⁵⁶

Los pacientes con compromiso pulmonar suelen ser de mayor edad y los factores de riesgo incluyen edad temprana al diagnóstico, linfadenopatías, mialgias, leucocitosis, síndrome de Down, niveles elevados de IL-18 y ferritina, antecedentes de SAM y recurrencias frecuentes de la enfermedad. Ruscitti et al. sugieren la posibilidad de que el compromiso pulmonar sea la causa del SAM, debido a que el pulmón representa una importante fuente de IL-1 e IL-6.⁵⁷

Los síntomas incluyen tos, disnea, taquipnea, dolor pleurítico secundario a serositis y cianosis. Existen casos reportados de hemorragia alveolar difusa con hemoptisis y empiema aséptico.⁵⁷

En un 40% de los casos puede evolucionar a síndrome de distress respiratorio, tratándose de una complicación temprana generalmente dentro del año del diagnóstico.

Existen tres diferentes patrones de compromiso pulmonar:⁵⁶

1) Vía aérea/ parénquima: se subclasifica en cinco patrones según las características tomográficas: (Figura 7)

- A) Engrosamiento septal con o sin vidrio esmerilado adyacente
- B) *Crazy paving* (patrón de empedrado desordenado)
- C) Consolidación periférica
- D) Consolidaciones peribroncovasculares
- E) Predominio de vidrio esmerilado

El patrón más frecuentemente hallado es el de consolidación periférica, y el menos frecuente es el de engrosamiento septal, siendo este último el predominante en AIJs.

Figura 7

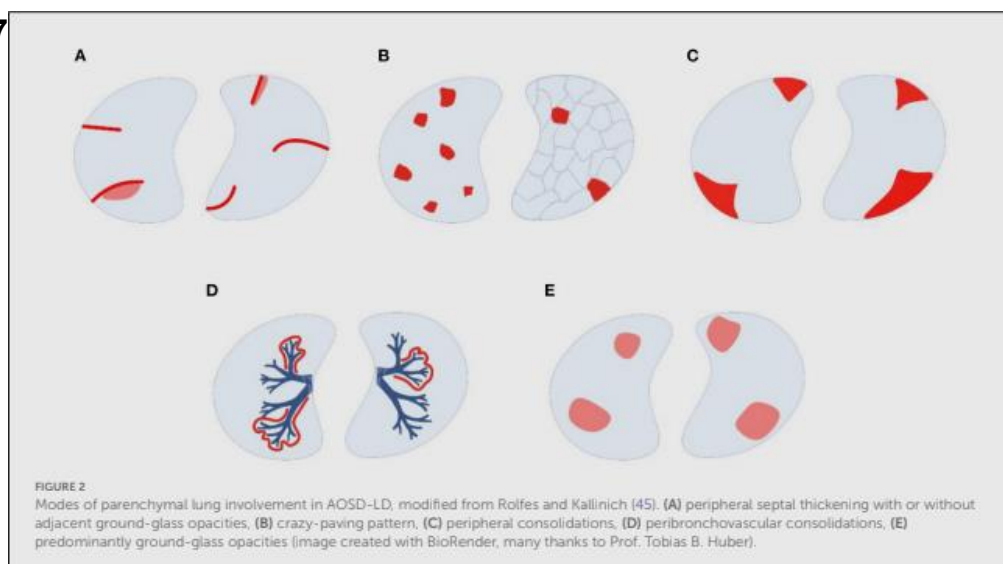


Figura 7: Formas de Compromiso parenquimatoso pulmonar en ESA. A: Engrosamiento septal periférico con o sin opacidades en vidrio esmerilado adyacente. B: *Crazy Paving*. C: Consolidaciones periféricas. D: Consolidaciones peribroncovasculares. E: Opacidades en vidrio esmerilado predominantes.

Fuente: J. Nies et al. Rare, rarer, lung involvement in adult-onset Still's disease: Amini-review.⁵⁶

2) Hipertensión arterial pulmonar: es poco frecuente aunque de mal pronóstico. Su incidencia es del 4% de los pacientes con ESA. Ante la sospecha de esta complicación, debe solicitarse ecocardiograma doppler y cateterismo de cavidades derechas.

3) Proteinosis alveolar: esta presentación se debe a un desbalance en la homeostasis del surfactante generando acumulación a nivel de los alvéolos de productos proteicos y lipídicos, manifestándose como patrón de *crazy paving* en la tomografía computada, hallazgo más frecuente en AIJs.

Otras manifestaciones pulmonares pueden ser adenopatías mediastinales, derrame pleural exudativo y nódulo pulmonar.

Se ha establecido una relación entre la reacción anafiláctica a agentes biológicos y el desarrollo de compromiso pulmonar en pacientes con ESA, que podría estar relacionado con la expresión del gen HLA DR1*15.⁵⁶

Actualmente no existe un protocolo de estudio de compromiso pulmonar en pacientes con AIJs/ESA. Sin embargo, EULAR/PReS recomiendan la realización de capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), tomografía axial computada de alta resolución de tórax (TACAR) y oximetría de pulso en pacientes que presentan síntomas compatibles (tos, dedos en palillo de tambor y respiración acortada). Si bien existe la hipótesis de que el uso de inhibidores de IL-1 e IL-6 en pacientes con compromiso pulmonar podría desencadenar DRESS, estas drogas no están contraindicadas en los pacientes con factores de riesgo para desarrollar compromiso pulmonar. Se han reportado casos en los que los inhibidores de JAK han tenido buenos resultados en esta forma de presentación.⁷⁰

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una complicación que puede representar riesgo vital, se encuentra relacionada con múltiples enfermedades del tejido conectivo como ser la esclerosis sistémica y el LES.⁷²

La HAP se define a partir del cateterismo de cavidades derechas con presión arterial pulmonar mayor a 25 mm Hg y una presión de enclavamiento pulmonar menor a 15 mmHg. Se debe sospechar en pacientes que refieren disnea, fatiga, mareos, síncope e inclusive síndrome de distrés respiratorio del adulto. El tratamiento de esta entidad debe realizarse en forma multidisciplinaria estableciendo tratamiento vasodilatador (antagonistas de la endotelina, inhibidor de fosfodiesterasa 5 o análogos de

prostaciclina) asociado al tratamiento inmunosupresor (IL-1i, IL-6Ri, metotrexate, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina o rituximab).^{72 58}

Otra complicación pulmonar que representa riesgo de vida es la hemorragia alveolar difusa (HAD). Actualmente existe controversia en cuanto si la HAD se manifiesta como un epifenómeno de la ESA o si esta última es la desencadenante de esta complicación. La IL-18 es la principal citoquina implicada en la cascada inflamatoria de la ESA con predominio en la fase aguda. Clínicamente se manifiesta con disnea, hemoptisis y tos. El tratamiento consta de pulsos de GCs y luego ciclofosfamida asociado a plasmaféresis.^{72 74}

Compromiso neurológico: esta manifestación de ESA se presenta hasta en el 7 y el 12% de los pacientes, principalmente durante la fase temprana de la enfermedad.

Según un estudio Chino realizado entre el año 2015 y 2020 en 187 pacientes con diagnóstico de ESA, las manifestaciones neurológicas ocuparon un 7.5%, siendo la más frecuente la meningitis aséptica.⁵⁹

La fisiopatogenia de la meningitis aséptica podría deberse al estado proinflamatorio y al aumento del paso de neutrófilos a través de la barrera hematoencefálica. En el análisis del líquido cefalorraquídeo se observa aumento de neutrófilos e hiperproteinorraquia, siendo necesario establecer diagnóstico diferencial con meningitis de origen infeccioso. Los AINEs también pueden desencadenar meningitis aséptica, presentando típicamente aumento de células mononucleares en el análisis del líquido cefalorraquídeo.⁶⁰

En caso de falla hepática en pacientes con ESA puede presentarse encefalopatía metabólica.

Otras manifestaciones neurológicas que se pueden presentar en estos pacientes son epilepsia, desórdenes mentales, pérdida auditiva neurosensorial, trastornos del movimiento, cefalea, encefalitis autoinmune, parálisis facial, neuropatía periférica, patología desmielinizante e isquemia cerebral.

Se ha demostrado que los pacientes con SAM tienen mayor riesgo de desencadenar compromiso neurológico.

Es imprescindible descartar rápidamente estos diagnósticos diferenciales, ya que ésta es una manifestación potencialmente grave; la instauración del tratamiento inmunosupresor debe realizarse en forma inmediata, considerando el uso de GCs, ciclosporina, inmunoglobulina endovenosa e inhibidores de IL-1. El efecto de antagonistas de IL-6 en estos casos es incierto.⁵⁸

Compromiso cardíaco: el compromiso cardíaco aparece en hasta el 20% de los pacientes; se manifiesta fundamentalmente con alteraciones en el pericardio de curso benigno, sin embargo en algunos casos puede evolucionar a taponamiento cardíaco. La miocarditis es infrecuente y presenta una prevalencia del 7%. Los pacientes con miocarditis y ESA son típicamente jóvenes con predominio notorio del sexo masculino.⁶¹

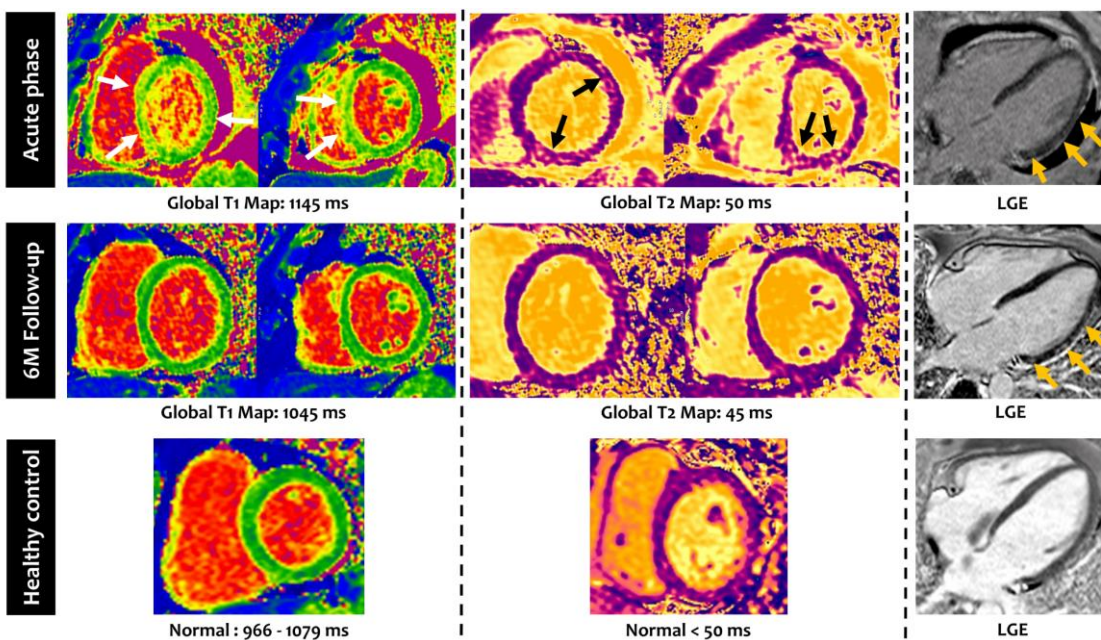
Bodard y colaboradores demostraron que el compromiso cardíaco aparece en hasta el 29% de los pacientes, siendo la pericarditis la manifestación más frecuente (60%), seguido de taponamiento cardíaco (18%), la miocarditis (18%) y con mucha menor frecuencia la endocarditis no infecciosa (4%).⁶²

Se ha descrito aumento de troponinas en forma temprana en los pacientes con compromiso cardíaco.

En la anatomía patológica del endomiocardio se evidencia fibrosis e infiltración de neutrófilos asociado a necrosis fibrinoide de los vasos a nivel del miocardio. La biopsia miocárdica es el procedimiento diagnóstico *gold standard*.⁶³

Con respecto al diagnóstico imagenológico el ecocardiograma es el estudio de inicio, siendo la cardiorresonancia el estudio más específico.⁶⁴ (Figura 8)

Figura 8: Hallazgos en la Resonancia Magnética cardíaca en fase aguda y seguimiento a 6 meses en pacientes con ESA.¹²⁵



Fuente: Pina Gonçalves et al. (2022). Myocarditis as the Initial Presentation of a Refractory Adult-Onset Still's Disease. Cureus, 14(10), e29821. <https://doi.org/10.7759/cureus.29821>

Hallazgos en Cardiorresonancia magnética (Figura 8):

- 1) Fase aguda (figura de arriba): aumento de captación en T1 y T2 en forma global o regional (flechas blancas y negras) reflejando edema de miocardio y moderado realce tardío de gadolinio (LGE) subepicárdico, marcador de fibrosis miocárdica. Derrame pericárdico (flecha naranja en LGE)
- 2) Seguimiento a los 6 meses con tratamiento GCs (figura del medio): Hay resolución del edema de miocardio y del derrame pericárdico, mientras aumenta el realce tardío de gadolinio (flechas naranjas en LGE)
- 3) Sujeto sano con valores normales en T1 y T2. (figura de abajo).

El tratamiento del compromiso cardíaco no está bien establecido; expertos han acordado que la base de la terapéutica consiste en la disminución del proceso inflamatorio similar a otras manifestaciones de la ESA. En los casos más severos el uso de inmunoglobulina endovenosa ha sido reportado.⁶⁵

Compromiso renal: es una manifestación muy poco frecuente, hallándose en el 6,6% de los casos. Se presenta como glomerulonefritis mesangial, CID, PTT y amiloidosis renal secundaria. También puede ser una complicación de la terapéutica con AINE y DARMES, o secundario a infecciones.⁶⁶

Una revisión sistemática sobre el compromiso renal en pacientes con ESA mostró que de 44 casos reportados, se halló en la histopatología amiloidosis (25%), glomerulopatía colapsante (11.4%), nefropatía por IgA (9.1%), glomerulonefritis membranosa (4.5%), MAT (11.4%) y nefropatía por cambios mínimos (6.8%). El resto de las biopsias arrojaron resultados normales o inespecíficos.⁶⁷

Síndrome de activación macrofágica (SAM)

El SAM es una complicación de la ESA que puede comprometer la vida del paciente. Tiene una prevalencia del 10 al 19% y un rango de mortalidad que va desde un 10-20% hasta un 50%. Es más frecuente en niños que presentan AIJs, y está relacionado a procesos infecciosos como Citomegalovirus y Virus *Epstein Barr*, considerados como posibles gatillos, así como a los períodos de alta actividad de la enfermedad.⁶⁸

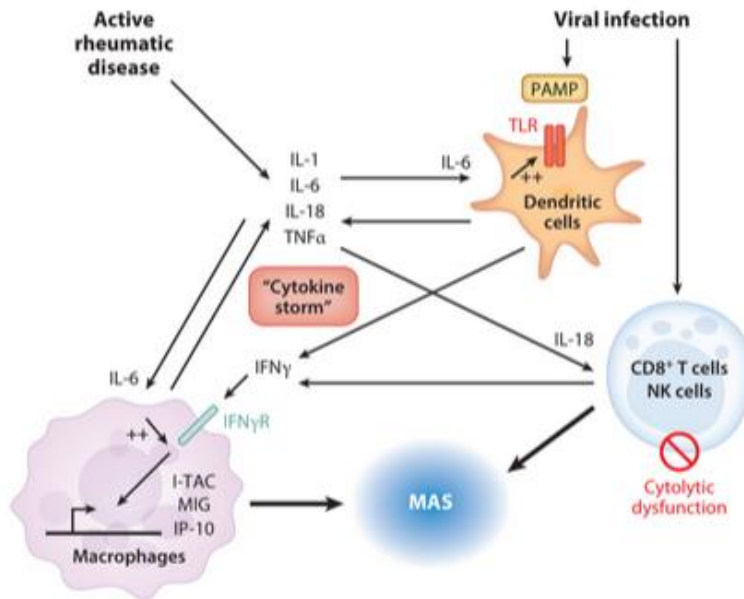
Según un análisis multicéntrico realizado en China en el año 2020 sobre el SAM en pacientes con ESA, existe un predominio femenino (69.09%) y una edad media 32.93 ± 13.70 años.⁶⁹

Se caracteriza por una excesiva activación y expansión de linfocitos T y macrófagos, aumentando la actividad hemofagocítica de estas células, lo que provoca disminución de la actividad citotóxica de las células *natural killer* y de los linfocitos T citotóxicos.⁷⁰

Se trata de una forma secundaria de linfocitosis hemofagocítica (HLH), presentando una sobreproducción de citoquinas inflamatorias (IL-1, IL-6, IL-18, TNF α e INF γ), pudiendo desencadenar una falla multiorgánica.

El SAM puede ocurrir durante la alta actividad de la AIJs y de la ESA las que se asocian con altos niveles de citoquinas como se menciono previamente. Puede ser gatillado por infecciones virales, que funcionan como PAMPs y activan los receptores TLR desencadenando mayor secreción de citoquinas. La IL-6 circulante potencia la señalización de TLR. El proceso infeccioso puede estimular linfocitos CD8 y células *natural killer* con aumento de secreción de INF γ (Figura 9).⁶⁹

Figura 9: Tormenta de citoquinas y el desarrollo de SAM



Fuente: Wang, R. et al. (2020). Macrophage activation syndrome associated with adult-onset Still's disease: a multicenter retrospective analysis. *Clinical rheumatology*.⁶⁹

Clínicamente se manifiesta con fiebre alta, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, disfunción hepática y ferritina elevada, manifestaciones similares a la ESA, por lo que el diagnóstico de SAM requiere de alta sospecha clínica.⁶⁷

En la analítica se constata pancitopenia, aumento de ferritina, enzimas hepáticas, láctico deshidrogenasa, triglicéridos, dímero D y receptor soluble de IL-2, asociado a disminución del fibrinógeno.

EULAR/PReS establecieron una serie de criterios diagnósticos para la detección precoz de esta afección (Tabla 1).⁷¹

Supplemental Table 5: Scores and classification criteria facilitating MAS diagnosis in Still's disease

Tools	H-score	M-score	EULAR/ACR/PReS classification criteria
Author	Fardet et al. 2014	Minioia et al. 2019	Ravelli et al. 2016
Items (coefficient)	- Immunodeficiency* (18) - Fever $\geq 38^{\circ}4$ (33) $> 39^{\circ}4$ (49) - Hepatomegaly <u>or</u> splenomegaly (23) Hepatomegaly <u>and</u> splenomegaly (38) - Cytopenia**2 lines (24) 3 lines (34) - Ferritin $\geq 2000 \mu\text{g/L}$ (35) $> 6000 \mu\text{g/L}$ (50) - Fibrinogen $\leq 2.5 \text{ g/L}$ (30) - ASAT $\geq 30 \text{ IU/L}$ (19) - Bone marrow hemophagocytosis (35)	- Central neurological impairment [§] (2.44) - Hemorrhagic events [§] (1,54) - Active arthritis [§] (-1.30) - Platelets (G/L) ^{§§} (-0.003) - LDH (U/L) ^{§§} (0.001) - Fibrinogen (g/L) ^{§§} (-0.004) - Ferritin ($\mu\text{g/L}$) ^{§§} (0.0001)	Mandatory criterion - Ferritin $> 684 \mu\text{g/L}$ Additional criteria - Platelets $\leq 181 \text{ G/L}$ - ASA $> 48 \text{ UI/L}$ - Triglycerides $> 1.56 \text{ g/L}$ - Fibrinogen $\leq 3.6 \text{ g/L}$
Diagnostic threshold	> 169	$\geq -2,1$	Presence of the mandatory criterion + 2 of the 4 secondary criteria
Performance	Sensitivity 93%, Specificity 86 AUC ROC 0.95	Sensitivity 85%. Specificity 95%. AUC ROC 0.95	Sensitivity 73 Specificity 99%. AUC ROC 0.86

* Acquired immunodeficiency or related to long-term immunosuppressive treatment (glucocorticoid, ciclosporin, azathioprine, etc.).

** Hemoglobin $\leq 9.2 \text{ g/dL}$, white blood cells $\leq 5000/\text{mm}^3$ or platelets $\leq 110000/\text{mm}^3$.

[§]Value of 0 if absent, 1 if present (to be multiplied by the coefficient).

^{§§}Value to be multiplied by the coefficient

Tabla 1: Criterios sugeridos para el diagnóstico de SAM.

Fuente: Fautrel, Bruno et al. EULAR/PReS recommendations for the diagnosis and management of Still's disease, comprising systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease. Annals of rheumatic diseases. ⁷¹

Los criterios realizados en 2016 por Ravelli y colaboradores, consideran como criterio de entrada la presencia de ferritina mayor a 684 mcg/dL, sumado a dos o más de los criterios adicionales (plaquetas \leq a 181 g/l, aspartato amino transferasa (AST) \geq a 48 UI/L, triglicéridos $>$ a 1.56 g/L y fibrinógeno \leq a 3.6 g/L). ⁷²

Con respecto a los factores de riesgo para el desarrollo de SAM, existen reportes que evidencian mayor riesgo en los pacientes que presentan ictericia y aumento de AST entre 5 y 15 veces por encima del valor normal. ⁷⁰

El perfil de citoquinas es predictor del desarrollo de SAM. La IL-18 es la que se encuentra más aumentada, con valores que pueden superar los 10000 pg/mL.

El radio entre el receptor soluble de TNF (TNFR) tipo II y el TNFR tipo I también es un predictor de SAM, encontrándose aumentado con un valor de corte de 4.5%, con una sensibilidad del 87.5% y una especificidad del 92.3%. Se ha descrito también que la relación neutrófilos/linfocitos está elevada en pacientes con SAM, con un valor de corte de 5.86%, presentando una sensibilidad del 89.4% y especificidad del 87.8%.

El SAM es una complicación que puede comprometer la vida del paciente, por lo que el reconocimiento temprano y el tratamiento agresivo son fundamentales. Representa un

desafío diagnóstico en los pacientes con patologías autoinmunes y autoinflamatorias debido a la similitud clínica con el cuadro de base.⁷³

Se debe evaluar en forma rutinaria el riesgo de SAM; considerando alto riesgo a los pacientes con aumento de transaminasas, ferritina e IL-18.

Se considera importante el dosaje de ferritina y nuevos biomarcadores como la IL-18, receptor soluble de IL-2 y CXCL-9. También son de utilidad el porcentaje de linfocitos T CD8, T CD4 y monocitos activados.⁷⁰

Otras complicaciones de la Enfermedad de Still del Adulto

Trastornos de la coagulación:

La CID ocurre entre el 1 y el 5% de los casos. Debe sospecharse en pacientes que presenten eventos trombóticos asociado a sangrado cutáneo o mucoso, pudiendo presentar compromiso órgano específico como la hepatitis fulminante, falla cardíaca, insuficiencia respiratoria o *stroke*. Se observan trastornos en la hemostasia con consumo de plaquetas y factores de coagulación, prolongación del tiempo de tromboplastina (KPTT) y protrombina (TP), disminución de fibrinógeno y aumento de los niveles del dímero D. Se trata de una emergencia médica, por lo que deben instaurarse medidas de sostén en forma inmediata, incluyendo transfusión de plaquetas, plasma fresco congelado y crioprecipitados, asociado a tratamiento inmunosupresor tales como GCs endovenosos, IL-1i, IL-6Ri y ciclosporina.

La MAT debe ser sospechada en pacientes que presentan falla multiorgánica sin causa evidenciable o *stroke*. El daño de órgano se debe a la formación de trombos en la microcirculación, produciendo isquemia tisular y anemia hemolítica. La primera manifestación clínica suele ser la pérdida de la agudeza visual con visión borrosa. A nivel hematológico se evidencia consumo de plaquetas, anemia y esquistocitos en el frotis periférico. La disminución de la actividad de la enzima ADAMST-13 es un factor predisponente para el desarrollo de MAT. Este trastorno se ha descrito durante los *flares* de la ESA en relación a la alta actividad inflamatoria. El tratamiento consta de medidas de sostén, plasmaféresis y GCs. En los casos refractarios es mandatorio el uso de inmunosupresores como anakinra, IL-6Ri, inmunoglobulina endovenosa, ciclofosfamida, ciclosporina, azatioprina y rituximab. A pesar del tratamiento la mortalidad sigue siendo elevada, llegando al 20% de los casos.⁷⁴

Hepatitis fulminante

Como se ha descrito anteriormente el compromiso hepático es frecuente en los pacientes con ESA manifestándose desde un leve aumento de transaminasas hasta hepatitis fulminante representando esta última la minoría de los casos.⁵²

El compromiso hepático puede ser desencadenado por los fármacos utilizados para el tratamiento de la ESA. Se ha evidenciado que su presencia tiene íntima relación con el

SAM. En cuanto a la fisiopatogenia, la participación de la IL-18 es la que más se ha constatado.⁵³

En la literatura se han evidenciado casos de hepatitis fulminante con requerimiento de trasplante hepático.⁵⁵

Amiloidosis Secundaria

La Amiloidosis es una enfermedad multisistémica relacionada al depósito de proteína amiloide A en diferentes tejidos secundario a inflamación crónica. Presenta una prevalencia del 0.88% aproximadamente.⁷⁵

Esta manifestación es extremadamente rara, puede ser el resultado de enfermedad refractaria o a un tratamiento subóptimo de la ESA. Existe compromiso multiorgánico; a nivel renal presenta proteinuria, falla renal y edema de miembros, puede manifestarse también con compromiso digestivo, hipotensión ortostática y neuropatía. Suele tener buena respuesta al tratamiento con GCs, IL-1i y IL-6Ri.⁷⁴

Diagnóstico

Estudios complementarios

Laboratorio: la PCR y la VES se encuentran elevadas en la mayoría de los pacientes (90-100%). La leucocitosis con neutrofilia también es un hallazgo frecuente (80%). La anemia (50%) y trombocitosis (25%) son comunes. El aumento de transaminasas (65%) de leve a moderado también se ha encontrado en los pacientes con ESA.⁶

Los valores de ferritina sérica y de ferritina glicosilada son considerados como biomarcadores de la enfermedad. La hiperferritinemia se encuentra en diferentes patologías como ser la ESA, el síndrome antifosfolipídico catastrófico, el SAM y el shock séptico, formando parte de lo que se denomina “síndrome hiperferritinémico”.^{6 75}

La ferritina es una proteína que participa en la activación de las citoquinas y con ello en el proceso inflamatorio y su perpetuación. A nivel de los hepatocitos, la ferritina activa los receptores $NF-\kappa\beta$, generando aumento de producción de citoquinas, incluyendo la IL-1 β .

Muchas citoquinas regulan la síntesis de ferritina, incluyendo el TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-18 e INF γ . Los valores de estas citoquinas y de la ferritina sérica se correlacionan con la actividad de la ESA.

La ferritina glicosilada (GF) normalmente es mayor al 50% del valor de la ferritina sérica; en condiciones de inflamación, la GF disminuye a valores entre 20 y 50%, debido a que el proceso de síntesis de ferritina supera al de glicosilación. Sin embargo, en la ESA los valores de GF se encuentran marcadamente disminuidos con valores menores al 20%. La GF menor o igual al 20% presenta una sensibilidad del 78% y una especificidad del 64% para diagnóstico de ESA. Cuando se combina dicho valor de GF con la ferritina sérica aumentada, la sensibilidad es del 67% y la especificidad del 84%.

Si bien el valor de ferritina fluctúa durante el curso de la enfermedad según el grado de inflamación, la GF puede permanecer disminuida incluso durante meses luego de alcanzar la remisión.^{35 75}

Se ha encontrado la GF disminuida en otros procesos inflamatorios crónicos, incluido el síndrome hemofagocítico de otras causas, tales como infecciosas, neoplásicas o inflamatorias.⁷⁵

La procalcitonina puede encontrarse aumentada en la ESA y no es válida para hacer diagnóstico diferencial con infecciones.⁷⁶ La calprotectina sérica, un heterocomplejo formado por la proteína S100 A8 y A9, se encuentra aumentada cuando existe actividad de

la ESA y se ha demostrado correlación con los niveles de PCR, VES, TNF α , IL- β y ferritina, como así también con los scores de actividad.⁷⁷

Los productos finales de la glicosilación (AGEs) y receptores de AGEs (RAGEs) han demostrado tener un rol patogénico y estar relacionados con la actividad de la enfermedad. Mientras que los AGEs se encuentran aumentados durante la actividad de la enfermedad, los RAGEs se encuentran disminuidos. Los AGEs se elevan en aquellos pacientes con patrón clínico policíclico y crónico.⁷⁶

El aumento sérico del amiloide A también es un marcador inflamatorio y predictor para el desarrollo de amiloidosis secundaria.⁷⁵

Otros biomarcadores en estudio son las citoquinas, principalmente la IL-18, que demostró tener relación con el desarrollo de SAM, hepatitis y dependencia a GCs. Los dosajes de IL-1 e IL-6 no pudieron tener una relevancia similar. Los niveles elevados de CD163 soluble también son predictivos de desarrollo de SAM.

Las quimiocinas (CXCL10 y CXCL13) y MIF son potenciales nuevos biomarcadores en el diagnóstico de ESA.⁷⁵

Imágenes: actualmente no existen estudios por imágenes estandarizados para el diagnóstico de ESA. El uso de radiografía y ultrasonido puede ser de ayuda en algunos casos. Se ha reportado que el empleo de tomografía con emisión de positrones (PET/CT) con 18 Fluoro- 2 desoxiglucosa (18 F-FDG) o PET asociado a resonancia magnética (PET/RM), presentan gran valor diagnóstico de ESA y para evaluar respuesta clínica al tratamiento. En los pacientes con ESA se ha evidenciado mayor actividad metabólica respecto a los pacientes con diagnóstico de otra patología, principalmente a nivel de médula ósea, bazo y ganglios linfáticos; sin evidenciarse cambios estructurales⁷⁸

Los ganglios linfáticos con mayor captación de 18 F-FDG son los axilares y cervicales sin encontrarse cambios estructurales. También se ha evidenciado aumento de captación a nivel de la sinovial de las articulaciones y glándulas salivales representando el proceso inflamatorio.⁷⁸

Este método diagnóstico se utiliza cuando la clínica y estudios complementarios no son concluyentes. Su utilidad ha sido demostrada en los casos de sospecha de malignidad; siendo las neoplasias hematológicas el principal diagnóstico diferencial. En el caso de la ESA la captación de 18 F-FDG a nivel de médula ósea es difusa mientras que en los linfomas la captación es focal.¹²⁶ Cuando aún con la realización del PET quedan dudas

diagnósticas, los sitios de mayor captación sirven como referencia para la toma de biopsias.¹²⁷

Se ha demostrado que el aumento de la captación a nivel de la médula ósea se correlaciona con los niveles de PCR y ferritina, mientras que el aumento de la captación a nivel de ganglios linfáticos se correlaciona con el *score* de manifestaciones sistémicas modificado. Así mismo el aumento de captación a nivel de los ganglios cervicales en mayores de 60 años es predictor de un patrón monocíclico de la enfermedad.¹²⁷

No existen ensayos clínicos que evalúen la respuesta al tratamiento con el uso de 18 F-FDG PET/CT o PET/RM, pero reportes de casos y estudios retrospectivos sugieren que dicho procedimiento es útil para evaluar la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.¹²⁶

Un estudio retrospectivo coreano llevado a cabo entre el 2008 y 2013 sobre 13 pacientes con ESA demostró disminución de la captación de 18 F-FDG en el PET/CT luego del tratamiento con anakinra.¹²⁸

Faltan estudios para determinar el tiempo en el que se debería evaluar la respuesta al tratamiento, aunque hay autores que sugieren la realización del PET en forma anual por al menos dos años para demostrar remisión de la enfermedad cuando la clínica y otros métodos diagnósticos son no concluyentes.⁷⁸

Criterios de clasificación

En el año 1992, Yamaguchi y colaboradores establecieron criterios de clasificación de ESA teniendo en cuenta otras patologías tales como infecciones, neoplasias y enfermedades reumatológicas. Esto dificulta la práctica clínica debido a la necesidad de realizar un exhaustivo trabajo diagnóstico.⁸ En el 2002 Fautrel y colaboradores establecieron nuevos criterios de clasificación, considerando el rol de la ferritina y la GF como biomarcadores, sin contar con criterios de exclusión.⁹

Criterios de clasificación de Yamaguchi et al.⁸

- Criterios mayores
 - Fiebre $\geq 39^\circ$ por al menos una semana o más
 - Artralgias por al menos dos semanas o más
 - *Rash* típico: maculopapular, no pruriginoso, asalmonado evanescente, concomitante con picos febriles
 - Leucocitosis $\geq 10.000/\text{mm}^3$ con $\geq 80\%$ de neutrófilos
- Criterios menores
 - Faringitis u odinofagia
 - Linfadenopatías y/o esplenomegalia
 - Aumento transaminasas
 - Factor antinuclear (FAN) y factor reumatoideo (FR) negativos
- Criterios de exclusión
 - Procesos infecciosos: sepsis e infección por Epstein Barr
 - Procesos malignos: linfomas
 - Enfermedades inflamatorias: poliarteritis nodosa
- Criterios requeridos
 - Al menos cinco criterios incluyendo dos mayores y ningún criterio de exclusión

- Sensibilidad y especificidad
 - Sensibilidad 96.3% y especificidad 98.2%. Valor predictivo positivo (VPP) y Valor predictivo negativo (VPN) 99.3%
 - Criterios de Yamaguchi modificados (considerando ferritina y ferritina glicosilada): sensibilidad 100% y especificidad 97.1% para valores elevados de ferritina; y sensibilidad 98.2% y especificidad 98.6% para valores de ferritina glicosilada menor al 20%.

Criterios de clasificación de Fautrel et al. ⁹

- Criterios mayores
 - Fiebre en picos > 39°
 - Artralgias
 - *Rash* transitorio
 - Faringitis
 - Neutrofilia ≥ 80%
 - Ferritina glicosilada ≤ 20%
- Criterios menores
 - *Rash* típico
 - Leucocitosis ≥ 10.000/mm³
- Criterios requeridos
 - Cuatro criterios mayores o tres mayores y dos menores
- Sensibilidad y especificidad
 - Sensibilidad 87.0%, especificidad 97.8%, VPP 88.7% y VPN 97.5%

Scores de actividad

En la actualidad no hay consenso entre los expertos sobre el uso de *scores* de actividad en la ESA. Muchos sugieren utilizar un mismo *score* para AIJs y para ESA; entre ellos el *Systemic Juvenile Arthritis Disease Activity score* (sJADAS) y el *score* modificado de Pouchot (mPouchot *score*).

Existen estudios que validan el *score* modificado de manifestaciones sistémicas (mSMS) y el *score* modificado de Pouchot para evaluar la actividad de ESA. Ambos se correlacionan en forma positiva con la VES, PCR y la ferritina sérica, como también con disfunción hepática, aumento de IL-18 e IL-6.⁷⁹

Score Modificado de Manifestaciones Sistémicas (mSMS) ⁸¹

Criterios	Puntos
- Fiebre	
37.5°-38° C	1
38°-39° C	2
39°-40° C	3
>40°C	4
- Rash asalmonado evanescente	1
- Linfadenopatía generalizada	
(compromiso de > de 3 ganglios linfáticos)	1
- Hepatomegalia y/o esplenomegalia	1
- Serositis (peritonitis, pericarditis o pleuritis)	1
- Anemia (hemoglobina < 9g/dl)	1
- Recuento de plaquetas > 600.000 mm ³ o Ferritina > 500 ng/ml	1

Consideraciones: se contempla el máximo registro febril, ya sea dentro de las últimas 24h, tres días o semana. En la evaluación de la fiebre debe registrarse el uso de antitérmicos, AINE o GCs, ya que pueden modificar el valor. El rango de puntaje va de 0 a 10, siendo 0 ausencia de manifestaciones sistémicas y 10 el máximo de actividad de manifestaciones sistémicas.

El mSMS deriva del *Score* de Manifestaciones Sistémicas el que modifica el límite inferior de temperatura de 37° a 37.5°.

Presenta sensibilidad de 75.64% y especificidad de 55.06%.⁸⁰

Score de Pouchot modificado (otorga 1 punto a cada ítem) ⁸⁰

- Fiebre
- *Rash*
- Pleuritis
- Pericarditis
- Hepatomegalia o anormalidades de la función hepática
- Esplenomegalia
- Linfadenopatía
- Leucocitosis mayor a 15000/ mm³
- Odinofagia
- Mialgias
- Dolor abdominal
- Ferritina > 3000 ug/ ml

Un *score* de Pouchot modificado ≥ 4 diferencia ESA activa de ESA crónica y sepsis.

Este *score* fue sugerido en el año 1991 por Pouchot,⁸² donde no se consideraba a la ferritina dentro de los parámetros, pero en el año 2010 Rau y colaboradores ⁸¹ agregaron la misma aumentando su sensibilidad. Presenta una sensibilidad de 74.36% y especificidad de 76.40%.⁸⁰

En el año 2024 se publicó en la revista *Clinical Rheumatology* el desarrollo de un *score* exclusivo para evaluar la actividad de la ESA denominado *Still's disease activity score* (SDAS). Se trata de una herramienta que utiliza variables reproducibles, frecuentes y objetivas que permiten determinar el grado de actividad de la enfermedad y guiar estrategias terapéuticas tanto en la práctica clínica como en investigación. Tanto la sensibilidad como la especificidad de este *score* no están descritas en el estudio.

Este *score* también se puede aplicar en las AIJs.⁸³

Score de actividad de la Enfermedad de Still ⁸³

Criterios	Puntos
- Fiebre $\geq 38.5^{\circ}$	1
- Rash	1
- Artralgias	1
- Artritis 1-3 articulaciones	2
- Artritis ≥ 4 articulaciones	3
- EVA médico ≥ 5 o aumento en el EVA médico ≥ 2	3
- EVA paciente ≥ 5 o aumento en el EVA paciente ≥ 2	
- PCR > 10 mg/l	1
- PCR ≥ 100 mg/l	2
SDAS:	
Enfermedad inactiva o remisión	0-1
Baja actividad	2-3
Moderada actividad	4-7
Severa actividad	≥ 8

EVA: Escala visual análoga

El sJADAS se desarrolla a partir del *Juvenile Arthritis Disease Activity score* (JADAS) utilizado para evaluar la actividad de la AIJ y se extrapola a la edad adulta.⁸⁴

Systemic Juvenile Arthritis Disease Score (sJADAS) ⁸⁴

Criterios	Puntaje
- EEAG médico	0 a 10
- EEAG paciente/ padres	0 a 10
- Número de articulaciones comprometidas: considerando máximo número de articulaciones (10, 27 o 71) según se utilice JADAS10, JADAS27 o JADAS71, respectivamente.	Número de articulaciones afectadas (más frecuente uso de sJADAS10)
- VES o PCR	0 a 10 (escala estandarizada)
- mSMS	0 a 10

EEAG medico: Escala de evaluación de actividad global de enfermedad por médico (escala del 0 a 10)

EEAG paciente: Escala de evaluación de actividad global de enfermedad por paciente/padre (escala de 0 a 10)

La puntuación del sJADAS10 se encuentra entre 0 y 50, presentando los siguientes puntos de corte:

- Enfermedad inactiva ≤ 3
- Actividad leve 3.1 a 12
- Actividad moderada 12.1 a 20.6
- Actividad severa >20.6

En el año 2024 Rosina y colaboradores presentaron nuevos puntos de corte del sJADAS con aumento de la sensibilidad (90%) y especificidad (>85%).⁸⁵

- Enfermedad inactiva ≤ 2.9
- Actividad leve 3 a 10
- Actividad moderada 10.1 a 20.6
- Actividad severa >20.6

Los criterios de respuesta propuestos por el *American College of Rheumatology (ACR response criteria)* fueron creados en primera instancia para evaluar la respuesta al tratamiento en artritis reumatoide en los ensayos clínicos. Según el porcentaje de mejoría en diferentes variables se los divide en ACR 20/30/50/70/90.

Se realizó una adaptación del *ACR response criteria* para evaluar los criterios de respuesta en AIJs. La respuesta se logra cuando el paciente presenta un porcentaje de mejoría respecto al basal mayor o igual a 30/50/70/90 % en un mínimo de 3 de 7 variables: EEAG paciente, EEAG médico, número de articulaciones con artritis activa, número de articulaciones con movilidad limitada, *Health Assessment Questionnaire* (HAQ - cuestionario de evaluación de salud), VES y ausencia de fiebre en la última semana ($\leq 38^{\circ}\text{C}$).⁸⁶

Diagnósticos diferenciales

El diagnóstico de ESA incluye la exclusión de otras patologías que presentan similitud clínica y tienen un abordaje terapéutico distinto. (Tabla 2)

Tabla 2: Diagnósticos diferenciales de ESA.

Patologías	Estudios diagnosticos
<ul style="list-style-type: none"> ● Infecciones - Virales Virus inmunodeficiencia humana(HIV) Parvovirus B19 Hepatitis virales Herpes virus Epstein Barr Citomegalovirus Rubeola Sarampión 	<p>Serología y PCR</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Bacterianas Endocarditis infecciosa Brucelosis Borreliosis Yersinia Tuberculosis Mycoplasma pneumonia Sífilis Sepsis bacteriana Infección urinaria, biliar o gastrointestinal 	<p>Hemocultivos, ecocardiograma, procalcitonina, Tomografía, test de interferón gamma (IGRA), biopsia para bacteriología e histología, serología y PCR.</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Parasitarias Toxoplasmosis Absceso parasitario 	<p>Serología y PCR</p>
<ul style="list-style-type: none"> ● Enfermedades malignas - Neoplasias hematológicas: Linfoma Hodgkin y no Hodgkin Linfadenopatía angioinmunoblástica Enfermedad de Castelman Enfermedades mieloproliferativas 	<p>Biopsia de ganglio, biopsia de médula ósea, PET-CT scan y TAC</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Neoplasias sólidas: Cáncer de riñón, colon y pulmón Síndrome paraneoplásico 	<p>TAC y PET-CT scan</p>
<ul style="list-style-type: none"> ● Enfermedades sistémicas: - Enfermedades autoinmunes LES 	<p>Anticuerpos antinucleares, Factor reumatoideo (FR), Anti Péptidos</p>

<p>Polimiositis Dermatomiositis Artritis Reumatoide Poliarteritis nodosa Vasculitis Artritis Reactiva</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Desórdenes autoinflamatorios - Síndromes hereditarios autoinflamatorios <ul style="list-style-type: none"> Fiebre mediterranea familiar Deficiencia de mavelonato kinasa Síndrome periodico asociado al receptor de TNF Síndrome periódico asociado a criopirina - Dermatitis neutrofilica y sme. de Sweet ● Otros: <ul style="list-style-type: none"> - Artritis postestreptocócica - Kikuchi-Fujimoto - Sarcoidosis - Hipersensibilidad inducida por drogas 	<p>citruinados (Anti-CCP), Anticuerpos anticitoplasmáticos (ANCA) Creatinfosfokinasa (CPK) Ecografía articular, biopsia de tejidos, arteriografía. HLA B27, resonancia magnética</p> <p>Historia familiar, análisis gen MEVF, ácido mevalónico urinario, dosaje mevalonato kinasa. Análisis del TNFRSF1A</p>
---	---

Fuente: Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Sève P. (2014) Adult-onset Still's disease. *Autoimmun*

Rev.⁶

Recomendaciones y terapéutica

Como se ha mencionado previamente la AIJs y la ESA son consideradas una misma patología, representando una continuidad del mismo proceso. Se ha avanzado en el estudio de la terapéutica de la AIJs en forma más exhaustiva para posteriormente aplicarse a la población adulta.

Mediante el conocimiento adquirido sobre la fisiopatogenia, se ha descubierto el rol patognomónico de las IL-1, IL-6 e IL-18, producidas por la disregulación de los inflamomas y de la inmunidad innata.

En el año 2024, expertos pertenecientes a EULAR y PReS publicaron la guía de recomendaciones definitivas en la revista *Annals of the Rheumatic Diseases*.⁷⁰

Esta guía establece los siguientes principios y recomendaciones:

Principios

- La AIJs y la ESA son la misma enfermedad y deberían ser asignadas bajo un único nombre: enfermedad de Still.
- Las estrategias terapéuticas deberían ser acordadas entre el médico y el paciente o sus cuidadores en caso de AIJs.
- El tratamiento según objetivo o *Treat to target* (T2T) consiste en evaluar la actividad de la enfermedad en forma regular y ajustar el tratamiento para lograr el objetivo final que es la remisión de la enfermedad y suspensión de drogas.
- El SAM debe ser detectado tempranamente y tratado en forma rápida debido a que representa riesgo de vida.

Recomendaciones

- Para facilitar el diagnóstico y comenzar con el tratamiento en forma precoz, deben tenerse en cuenta los siguientes conceptos:
 - La fiebre se manifiesta típicamente en picos ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) por al menos 7 días.
 - El *rash* es transitorio y suele coincidir con el pico febril, principalmente en tronco, de tipo eritematoso (asalmonado). Otros tipos de manifestaciones cutáneas (por ejemplo, *rash* urticariforme), pueden aparecer en esta patología.
 - El compromiso musculoesquelético usualmente se presenta como artralgias o mialgias. La aparición de artritis es muy sugestiva, pero suele ser un síntoma tardío.

- Los altos niveles de inflamación son representados por leucocitosis con neutrofilia, aumento de VES, PCR y ferritina.
- La elevación de la IL-18 y proteínas S100 (ej. calprotectina) son sugestivos del diagnóstico de enfermedad de Still y deberían dosarse en caso de disponibilidad.
- Siempre deben excluirse otros diagnósticos, tales como procesos malignos, infecciosos, enfermedades inmunomediadas y otras enfermedades autoinflamatorias.
- La enfermedad clínicamente inactiva (ECI) se define como la ausencia de síntomas relacionados a enfermedad de Still asociado a PCR y VES normales. La remisión de la enfermedad se define como ECI por al menos seis meses sostenidos con o sin tratamiento farmacológico. La actividad de la enfermedad se evalúa con los diferentes scores disponibles de actividad.
- Con el fin de lograr la remisión completa sin uso de fármacos se implementan los siguientes objetivos:
 - Al día 7: resolución de la fiebre y disminución de PCR > 50%.
 - A la semana 4: sin fiebre, ausencia o disminución >50% de tumefacción articular, PCR normal y EVA < 20 en escala de 0-100.
 - Al mes 3: ECI con dosis de GCs menor a 0.1 mg/kg/día en adultos y menor a 0.2 mg/kg/día en niños.
 - Al mes 6: ECI sin GCs.

Terapéutica de ESA:

- Antiinflamatorios no esteroideos:

Aunque los AINEs son utilizados en la mayoría de los pacientes con ESA, no existen estudios que evalúen en forma específica la eficacia de los mismos. Se han reportado efectos adversos en la mayoría de los pacientes tratados con AINEs. Los más utilizados en la bibliografía fueron el naproxeno y la aspirina.⁸⁶

- Glucocorticoides (GCs):

Existen diferentes estudios sobre el uso de GCs en la AIJs Y ESA. Picco y colaboradores⁸⁶ realizaron un estudio en pacientes con AIJs asignados en dos grupos, los cuales recibieron GCs durante 6 meses; un grupo recibió prednisona vía oral (1 mg/kg/día) y otro grupo pulsos de metilprednisolona (5 mg/kg/día por 3 días, luego 2,5 mg/kg/día por otros 3 días y continuando con prednisona a 1 mg/kg/día). Se evidenció disminución de fiebre y

compromiso articular a los 6 meses en ambos grupos sin presentar diferencias significativas. En el año 2019 ⁸⁷ se llevó a cabo un estudio longitudinal observacional prospectivo sobre el uso de GCs en pacientes con diagnóstico de ESA *naive* de tratamiento. Se estudiaron dos grupos de pacientes, uno recibió dosis bajas de prednisona (0,2-0,3 mg/kg/día) y otro recibió dosis altas (0,8-1 mg/kg/día). A los 6 meses el 64.7% de los pacientes del grupo que recibió alta dosis de prednisona logró la inactividad de la enfermedad, mientras que ocurrió en el 22.8% del grupo con baja dosis. Es por ello que EULAR/PReS recomiendan dosis altas de prednisona o equivalentes (1 mg/kg/día) en pacientes con síntomas severos o en casos graves, como SAM y pericarditis. ⁷⁰

EULAR/PReS establece las siguientes definiciones para el uso de GCs: ⁷⁰

- Alta dosis de GCs: prednisona ≥ 1 mg/kg/día o equivalentes en adultos o ≥ 2 mg/kg/día en niños.
- Dosis bajas de GCs: dosis de prednisona ≤ 0.1 mg/ kg/día o equivalentes en adultos o ≤ 0.2 mg/ kg /día.

- Colchicina:

Un estudio longitudinal observacional retrospectivo describió el uso de colchicina para tratar pericarditis en 20 pacientes con ESA a dosis de 1 mg/día, asociado a AINEs y GCs, logrando inactividad de la enfermedad en el 65% de los casos. La colchicina demostró controlar la serositis y reducir las manifestaciones articulares y sistémicas. ^{70 88}

- Drogas modificadores de la enfermedad convencionales sintéticas (csDARMEs): Estas drogas han sido utilizadas en casos de respuesta inadecuada a GCs o como tratamiento concomitante de drogas modificadoras de la enfermedad biológicas (bDARMEs). Los estudios llevados a cabo con csDARMEs, principalmente metotrexate, muestran resultados heterogéneos sin presentar suficiente evidencia sobre el beneficio de estas drogas sobre la actividad de la enfermedad. ^{89 90 91 92}

La ciclosporina fue evaluada también en combinación con otros csDARMEs en un estudio longitudinal observacional de 15 pacientes resistentes o corticodependientes logrando inactividad de la enfermedad en el 87% de los casos. ⁹³

- Inmunoglobulina endovenosa (IVIG):

El uso de IVIG ha sido reportado en AIJs/ESA. En un estudio placebo-control en AIJs la IVIG en asociación con GCs y/o AINEs, utilizada a dosis de 1,5 g/kg cada dos semanas por

2 meses y luego en forma mensual por 4 meses, ha logrado mejoras en artritis y en el EVA en el 50% de los pacientes.⁹⁴

Otro estudio longitudinal observacional retrospectivo concluyó que la IVIG controló la enfermedad en el 17% de 23 pacientes con diagnóstico de ESA.⁹⁵

Dentro de los efectos adversos se han reportado procesos infecciosos, glomerulonefritis membranoproliferativa, lupus, vasculitis necrotizante e insuficiencia renal aguda.^{86 96}

- DARMES Biológicos (bDARMES):

Para disminuir el uso prolongado de GCs se prioriza la incorporación de antagonistas de IL-1 e IL-6, debido a evidencia científica comprobada, permitiendo la suspensión de GCs en forma temprana y control de actividad de enfermedad eficazmente. Esta guía recomienda el comienzo de antagonistas de IL-1 e IL-6 en forma temprana, al inicio del diagnóstico o dentro de los 3 meses.^{70 86}

→ Antagonistas de IL-1: (IL1i)

- Anakinra:

Es un antagonista del receptor humano de IL-1, recombinante no glicosilado. Se une al receptor de IL-1 previniendo su activación tanto por IL-1 α e IL-1 β .^{35 86} No se encuentra disponible en Argentina.

La eficacia de anakinra fue evaluada en dos ensayos clínicos randomizados. Un ensayo clínico doble ciego fue llevado a cabo en 24 pacientes con AIJs comparando anakinra (2 mg/kg/día, máximo 100 mg/día) contra placebo, al mes se logró el ACR70 en el 42% de los pacientes en tratamiento con Anakinra.⁹⁶

Otro ensayo clínico abierto randomizado comparó 12 pacientes con ESA tratados con anakinra y 10 pacientes con ESA tratados con csDARMES, presentaron ECI a los 6 meses en un 50% y 20%, respectivamente.⁹⁷

Existen estudios longitudinales que reportaron la eficacia de anakinra en AIJs/ESA con una ECI entre el 50% y 100%.⁸⁶ También se ha comprobado que el uso de anakinra permite la disminución y discontinuación de GCs.⁹⁸

Presenta vida media corta entre 6 y 8 h. Se administra en forma subcutánea a dosis de 100 mg/día (1 -2 mg/kg/día), pero en los casos más severos podrían utilizarse dosis más altas. EULAR/PReS sugiere su uso en los casos de SAM inminente y define dosis altas de anakinra como > 4 mg/ kg/ día en niños o 100 mg dos veces al día en adultos⁷⁰. La forma de presentación es en jeringas prellenadas de 100 mg.^{35 86}

La forma de administración endovenosa no está aprobada. Debido a la vida media corta que presenta, se prefiere su uso en los casos en que no se puede desestimar sepsis. Como evento adverso se ha reportado reacción cutánea en el sitio de inyección; los procesos infecciosos no se han reportado con frecuencia.^{35 70}

- **Canakinumab:**

Es un anticuerpo monoclonal humano contra la IL-1 β aprobado para la AIJs en 2013 y para la ESA en 2020. La eficacia del canakinumab fue evaluada en múltiples ensayos clínicos controlados y estudios longitudinales.⁸⁶

En un ensayo clínico randomizado en pacientes con AIJs comparó canakinumab con placebo logrando ECI en el 30% de los pacientes con canakinumab, mientras que ninguno presentó ECI en el grupo placebo al primer mes. A los 24 meses el 40% de los pacientes con canakinumab logró la ECI y en un 50% se evidenció una respuesta ACR90 a los 3 años de tratamiento.⁹⁹

Un análisis de 301 pacientes de cuatro ensayos clínico sobre AIJs y ESA muestra una eficacia comparable en tres grupos de edad (de 2 a 12 años, 12 a 16 años y \geq 16 años), con una respuesta ACR70 al tercer mes de 58%, 66% y 72%, respectivamente.^{100 101 102 103}

La dosis utilizada de canakinumab es de 150 a 300 mg subcutánea en forma mensual. La forma de presentación es en frasco ampolla de 150 mg.

Dentro de los efectos adversos reportados en diferentes cohortes se encuentran los procesos infecciosos de diferentes grados de severidad, desórdenes gastrointestinales, reacciones cutáneas, citopenias y el SAM.^{34 86}

- **Rilonacept:**

Es una proteína de fusión que se une a los dominios extracelulares del receptor de IL-1. Actualmente no está aprobado para AIJs o ESA. El rilonacept fue evaluado en dos ensayos clínicos en pacientes con AIJs en donde un 18% de los pacientes tratados logró una respuesta ACR70 al mes comparado con un 14% en el grupo placebo. A los 12 meses el 83% de los pacientes tratados logró una respuesta ACR70.¹⁰⁴

En una pequeña serie de casos de ESA se utilizó rilonacept a dosis de 160 mg subcutáneo en forma semanal en casos refractarios y con compromiso articular. La forma de presentación es en polvo para reconstitución de 220 mg.¹⁰⁵

→ Antagonistas de IL-6(IL-6Ri)

● Tocilizumab:

Inhibe en forma competitiva la unión de IL-6 a su receptor. Indicado en pacientes con AIJs refractaria mayores a 2 años a dosis de 8 mg/kg cada 2 semanas. Si bien la posología en ESA no está establecida, la dosis más utilizada es de 4 a 8 mg/kg endovenoso cada 4 semanas (máximo 400 mg/día) con descenso, luego de 6 meses en remisión, a cada 8 semanas.¹⁰⁶

Un metanálisis reciente sobre 147 pacientes con ESA en tratamiento con tocilizumab, mostró remisión parcial y completa en un 85,3% y 77,9% respectivamente.¹⁰⁷

En un ensayo clínico llevado a cabo en adultos en tratamiento con tocilizumab se reportó un alto rango de respuesta ACR70 comparado con placebo (46% vs. 31%) al tercer mes. En la fase extendida se logró una respuesta de ACR70 en un 61% al año.¹⁰⁸

Ruperto y colaboradores llevaron a cabo un ensayo clínico comparando el tratamiento con tocilizumab en forma subcutánea (162 mg/ semana) y los resultados de ensayos clínicos sobre el uso de tocilizumab endovenoso en pacientes con AIJs. Dicho estudio concluye que la eficacia y el riesgo/beneficio son similares en ambas formas de administración.¹⁰⁹

La forma de presentación endovenosa es en frasco ampolla de 400 mg/20 ml, 200 mg/10 ml y 80 mg/4 ml.

La eficacia del sarilumab, otro inhibidor de IL-6, se ha presentado en un reporte de caso en un paciente refractario al tratamiento con tocilizumab.¹¹⁰

Con respecto a los eventos adversos, los procesos infecciosos y el SAM, fueron los más reportados, también se han manifestado reacciones durante la infusión endovenosa y reacción cutánea en sitio de inyección en los casos en que se utilizó tocilizumab subcutáneo.^{86 129}

En el año 2022 se publicó un metaanálisis llevado a cabo en Japón sobre 11 estudios retrospectivos en donde se analizó el riesgo de SAM en pacientes en tratamiento con tocilizumab y anakinra. Dicho estudio concluyó que los pacientes que recibieron tocilizumab desarrollaron SAM en mayor cuantía respecto a los tratados con anakinra. Estos pacientes presentaban mayores parámetros de inflamación (recuento de neutrófilos, PCR, LDH y valores de ferritina) al momento de la inducción con tocilizumab y no presentaban procesos

infecciosos ni de malignidad como causas desencadenantes. Sin embargo debido a la pequeña muestra y a su heterogeneidad se necesitan nuevos estudios prospectivos para evaluar el riesgo de SAM en los pacientes que realizan tocilizumab.¹²⁹

Otros tratamientos en estudio:

- Antagonista de IL-18:

Tadekinig-alfa: es una proteína de fusión recombinante humana que se liga a la IL-18 neutralizando la misma. Un estudio multicéntrico llevado a cabo en 23 pacientes con ESA en tratamiento con *tadekinig*-alfa con una dosis de 160 mg subcutáneo tres veces a la semana, demostró al tercer mes de tratamiento una disminución de más del 70% de la PCR o PCR normal y una reducción $\geq 20\%$ del compromiso articular en el 44% de los pacientes tratados con esta droga. Dentro de los eventos adversos más frecuentes se encuentran las reacciones del sitio de inyección y los procesos infecciosos. Se reportó un caso de neuritis óptica.¹¹¹

- Inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF):

Los anti-TNF fueron los primeros bDARMEs utilizados en AIJs/ESA debido a su experiencia en otras enfermedades reumatológicas, aunque existen ensayos clínicos randomizados que evalúen el uso anti-TNF en AIJs/ESA. En ESA se llevó a cabo un ensayo abierto en pacientes en tratamiento con etanercept en donde la ECI no fue reportada, pero se logró una respuesta ACR70 en 28% de 12 pacientes¹¹². Un estudio publicado por Fautrel reportó que sólo el 25% de los pacientes tratados con etanercept e infliximab lograron la ECI.¹¹³ En un estudio longitudinal retrospectivo sobre 57 pacientes con ESA, donde se prescribió 17 veces anti-TNF en 15 pacientes, solo en 8 se logró el control de actividad de la enfermedad. Dentro de los fármacos utilizados, 3 pacientes recibieron etanercept, 4 recibieron infliximab y 1 recibió adalimumab. El 56% de los pacientes presentaban curso crónico y 33% presentaban forma policíclica.⁹⁶

- Inhibidores JAK:

No existen ensayos clínicos randomizados sobre el uso de inhibidores JAK en ESA. Una revisión sistemática sobre el uso de inhibidores de JAK en AIJs/ESA (tofacitinib, ruxolitinib y baricitinib) asociado a GCs y AINEs reportó que la ECI se obtuvo en el 42% de los pacientes.¹¹⁴

El uso de tofacitinib fue evaluado en una serie de 14 pacientes con ESA refractaria, este estudio concluyó que el tofacitinib permite un descenso de la dosis de GCs pero ningún paciente logró la suspensión de los mismos.¹¹⁵

Un ensayo clínico reciente sobre 7 pacientes con ESA refractaria que recibieron baricitinib reportó mejoría de los *scores* de actividad y de los síntomas a las 4 semanas de tratamiento.¹¹⁶

Se necesitan más estudios para determinar el rol de los inhibidores JAK en esta patología.

- Talidomida:

La talidomida fue evaluada en dos estudios longitudinales. En un estudio longitudinal prospectivo, se administró talidomida en 13 pacientes con AIJs por 6 meses presentando respuesta sostenida y control de la enfermedad en el 85% de los pacientes.¹¹⁷

En un estudio longitudinal retrospectivo, se administró talidomida en 22 pacientes, el 73% no repitió episodios febriles y el 73% mostró mejoría de artritis a los 12 meses.¹¹⁸

Dentro de los efectos adversos se presentaron parestesias autolimitadas, aumento de transaminasas transitorio y somnolencia.

EULAR/PReS recomiendan un algoritmo terapéutico (Figura 10), sugiriendo en caso de ESA activa con **alta actividad** {fiebre en picos, poliartritis, niveles elevados de dolor (EVA >6/10), pericarditis, SAM inminente (aumento de transaminasas y/o de niveles de ferritina sérica) } comenzar con dosis altas de GCs (prednisona \geq 1mg/kg/día o equivalentes en adultos o \geq 2 mg /kg/día en niños) primero en forma endovenosa y luego vía oral con posterior *tapering* asociado a IL-1i (anakinra o canakinumab) o IL-6Ri (tocilizumab).

Sí a los tres meses se logra la ECI con bajas dosis de GCs (prednisona \leq 0.1 mg/ kg/día o equivalentes en adultos o \leq 0.2 mg/ kg /día en niños), se recomienda continuar con descenso de los mismos y mantenimiento de IL-1i o IL-6Ri. En caso de lograr la ECI a los 6 meses con suspensión de GCs prolongar el tratamiento con IL-1i o IL-6Ri por 3 a 6 meses. Si se mantiene la remisión realizar posteriormente *tapering* de biológicos hasta la suspensión de los mismos. El descenso de GCs debe realizarse tan pronto se logre el objetivo intermedio de cese de fiebre y disminución > 50% de articulaciones tumefactas.

Si el paciente no logra la ECI a los 3 meses, en primera instancia se debe rotar IL-1i a

IL-6Ri o viceversa y luego intentar *tapering* de GCs. En el caso de que a los 6 meses el paciente no logre la ECI sin GCs, es necesario descartar procesos infecciosos, rotar IL-1i o IL-6Ri, si no se realizó previamente, o instaurar ciclosporina A o terapias experimentales (inhibidores de JAK, emapalumab y anticuerpos específicos dirigidos a IL-1/IL-18).

El tratamiento de ESA con **actividad leve o moderada** consiste en iniciar IL-1i o IL-6Ri asociado a bajas o intermedias dosis de GCs con el objetivo de lograr la ECI a los 3 y 6 meses evaluando la posibilidad de reactivación y alta actividad de la enfermedad durante el seguimiento.

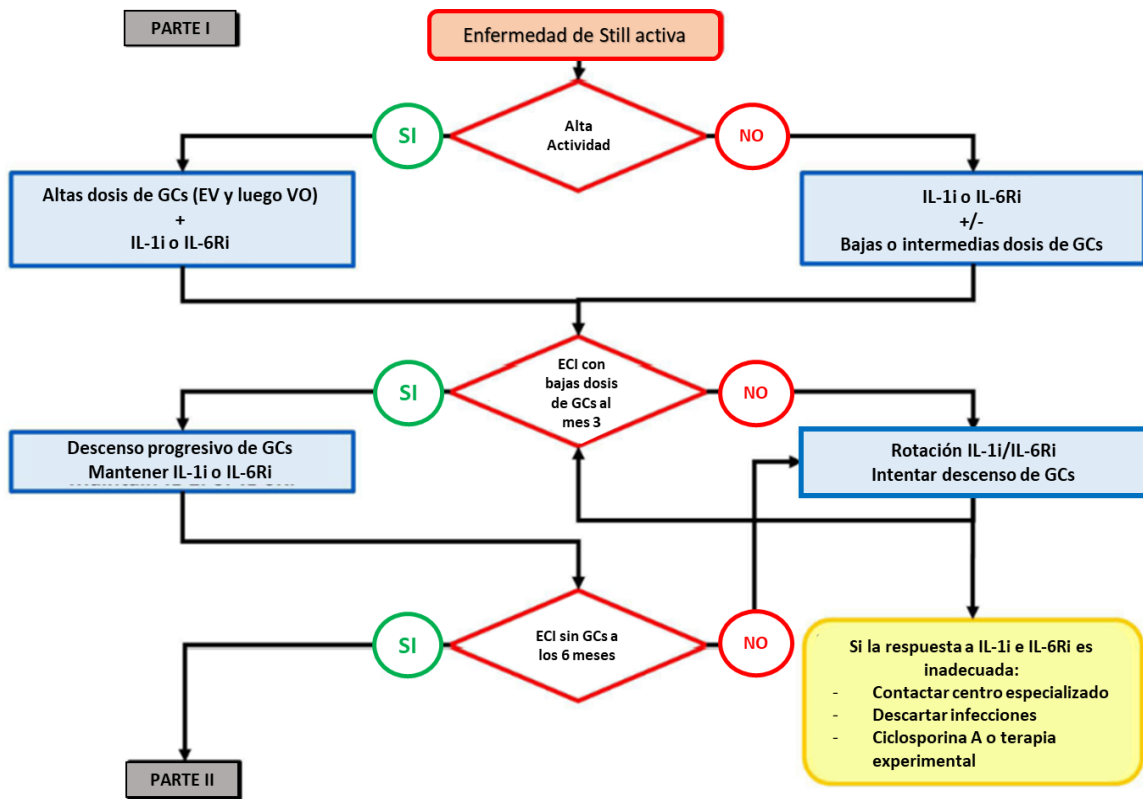
Se debe lograr el mantenimiento de la ECI durante 3 a 6 meses sin el uso de GCs antes de realizar el *tapering* del bDARME. Los expertos de EULAR/PReS recomiendan realizar el *tapering* del bDARME cada 3 a 6 meses con descenso de dosis o prolongación de los intervalos interdosis.⁷⁰

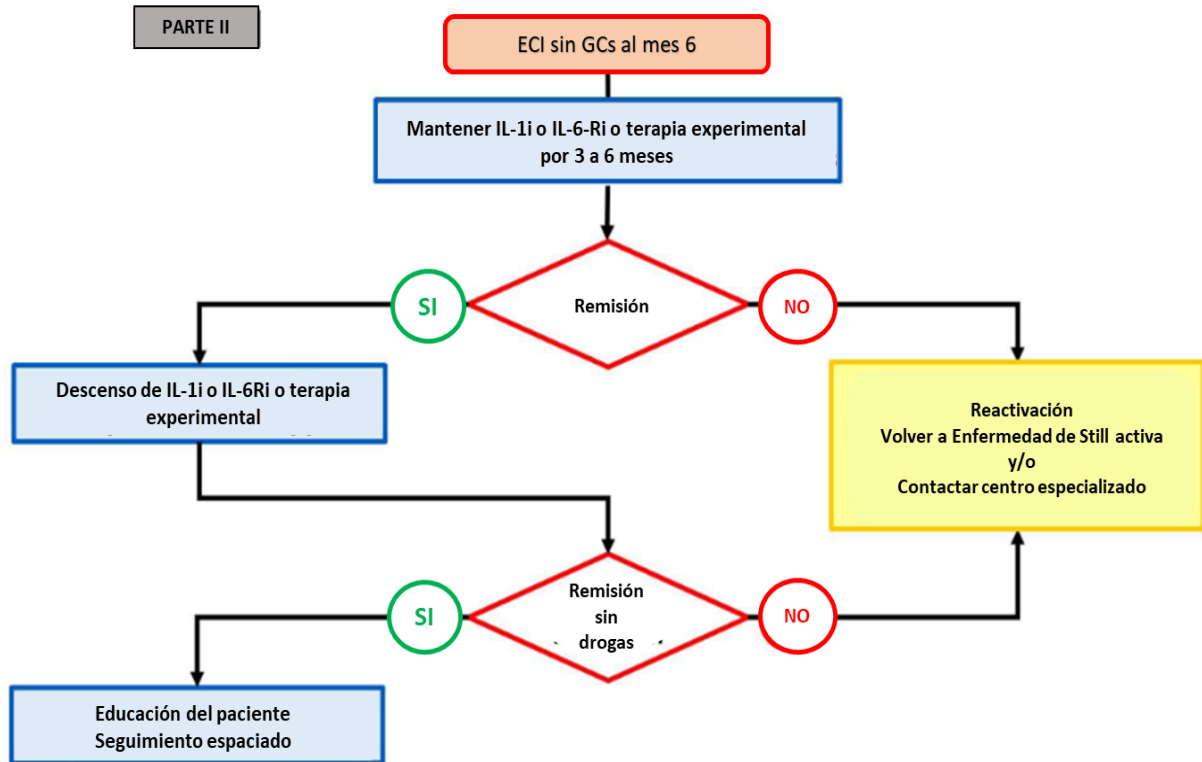
Previo a la publicación de la última guía de recomendaciones de la EULAR/PReS, la Sociedad Británica de Reumatología publicó en el año 2023 una serie de recomendaciones de expertos para el manejo de la ESA:¹³⁰

- Los AINEs pueden ser utilizados en todos los pacientes con sospecha de ESA y en aquellos con diagnóstico instaurado y baja actividad.
- El objetivo principal es limitar el uso de GCs en ESA debido a los efectos adversos.
- El uso de IL-1i interfiere menos durante el proceso diagnóstico, por eso se los recomienda en primera instancia.
- Actividad leve con falta de respuesta a AINEs: curso corto de GCs con o sin metotrexate. Si luego de 4 a 6 semanas la dosis de GCs excede los 7.5 mg por día considerar el tratamiento como actividad severa.
- Actividad sistémica severa: puede utilizarse IL-1i monoterapia o asociado a GCs o GCs en monoterapia. Debe considerarse el agregado de IL-1i en casos de respuesta insuficiente a GCs en monoterapia.
- Actividad articular severa predominante: MTX y GCs combinados, GCs y IL-6Ri combinados, GCs y IL-1i combinados o IL-1i monoterapia. Esta guía recomienda los IL-6Ri sobre los IL-1i en pacientes que presentan predominio articular.
- Actividad severa sin respuesta al tratamiento inicial: rotar IL-1i a IL-6Ri o viceversa.
- El uso de anti TNF puede indicarse en los casos con predominio de artritis en pacientes con ESA sin síntomas sistémicos y con respuesta subóptima a IL-1i o IL-6Ri.

En resumen la guía previa recomendaba el uso de AINEs en primera instancia lo que difiere con las publicaciones posteriores que desestiman su uso debido a los efectos adversos reportados. Así mismo se sugería el uso de MTX en los casos de actividad leve, cuya utilidad fue cuestionada posteriormente en la guía EULAR/PReS debido a la necesidad de más estudios para demostrar su eficacia. Lo mismo sucede con el uso de anti-TNF en los casos de artritis.

Figura 10. Algoritmo terapéutico de ESA





Fuente: Fautrel, Bruno et al. "EULAR/PReS recommendations for the diagnosis and management of Still's disease, comprising systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease. *Annals of rheumatic diseases*.⁷⁰

Seguimiento

El seguimiento y monitoreo de los pacientes con ESA no se encuentra estandarizado, EULAR/PReS recomiendan el seguimiento según los objetivos a cumplir luego de instaurado el tratamiento como se nombró previamente. Se sugiere control clínico con *scores* de actividad y analítico (PCR, VES, ferritina y recuento de glóbulos blancos) a la semana, al mes y luego al tercer y sexto mes, evaluando en cada consulta el riesgo de SAM, el requerimiento de solicitud de estudios por imágenes según hallazgos en la consulta y el objetivo terapéutico de lograr la ECI.⁷⁰

Con respecto a otros estudios complementarios como el PET/CT para realizar el seguimiento de los pacientes no existe suficiente evidencia publicada.

Tratamiento del SAM:

Se deben evaluar los factores desencadenantes de SAM, principalmente los procesos infecciosos. La presencia de una infección activa no debe postergar el inicio del tratamiento del SAM por lo que se debe instaurar tratamiento antimicrobiano concomitante en forma agresiva.

- **Glucocorticoides:**

Son la base del tratamiento del MAS, se utilizan en forma endovenosa, mediante pulsos de metilprednisolona (15-30 mg/kg/ día, máximo 1 gr/día por 1 a 3 días), luego se continua con dosis altas de GCs vía oral y posteriormente se comienza con el *tapering* según la evolución clínica del paciente. La dexametasona (10 mg/m²/día) debe considerarse en caso de compromiso de sistema nervioso central debido a que atraviesa en forma más efectiva la barrera hematoencefálica.^{70 86 119}

- **Ciclosporina A:**

Se utiliza en asociación con GCs; se puede administrar en forma endovenosa u oral a dosis de 2-8 mg/kg/día. La eficacia y seguridad de la ciclosporina A fue evaluada en un reporte de 9 pacientes con SAM, en el cual 6 pacientes lograron una respuesta completa y tres una respuesta parcial; en todos los casos se pudo reducir la dosis de GCs.^{120 120}

- **Etopósido:**

La eficacia fue evaluada en 5 pacientes, todos lograron una respuesta completa, en algunos pacientes el etopósido se combinó con otras drogas.¹²¹

Se puede utilizar vía oral o en forma endovenosa a dosis de 50 a 150 mg/m²/día, 1 a 2 veces por semana.¹²¹

- **Anakinra:**

No existen ensayos clínicos sobre el uso de anakinra en SAM, sin embargo hay una gran experiencia con este fármaco en este tipo de complicaciones. La guía EULAR/PReS recomienda realizar dosis de 1-2 mg/kg/día en forma endovenosa.⁷⁰

- **Emapalumab:**

Es un anticuerpo anti INF γ , fue evaluado en un ensayo clínico en 14 pacientes (13 con AIJs y 1 con ESA) con SAM que fallaron al tratamiento con GCs a altas dosis. La dosis inicial

utilizada fue de 6 mg/kg seguida por 3 mg/kg cada 3 días hasta el día 15 y luego cada dos semanas hasta el día 28. El emapalumab fue administrado con dosis altas de metilprednisolona. Se logró la remisión en 13 pacientes (93%), pudiendo lograr el descenso de GCs en todos los casos, logrando la suspensión en 5 pacientes. Esta droga aún no está aprobada en Europa, solo está aprobada por la FDA en Estados Unidos. Los eventos adversos se relacionaron con infecciones virales principalmente por citomegalovirus.¹²²

- Canakinumab:

El uso de canakinumab en pacientes con SAM y AIJs fue evaluado en un estudio longitudinal observacional retrospectivo en combinación con GCs a dosis altas y ciclosporina. El 87.5% logró la remisión completa. Se utilizó un rango de dosis de 4-25 mg/kg cada 4 semanas en forma subcutánea.¹²³

- Inhibidores JAK:

Se han reportado casos aislados en la literatura con respuesta a inhibidores de JAK (ruxolitinib y baricitinib) en combinación con otros fármacos, se necesitan más estudios.⁷⁰

- Plasmaféresis:

Fue evaluado en pacientes con AIJs y SAM asociado a otras terapias, necesitando más estudios para evaluar su efectividad. Se reportaron dos casos donde se utilizó plasmaféresis combinado con otros tratamientos, en uno de ellos el paciente falleció.¹²⁴

Pronóstico:

Con respecto al pronóstico, los pacientes que presentan poliartritis y erosión articular al momento del diagnóstico suelen tener peor pronóstico a nivel funcional. La manifestación inicial con fiebre se relaciona con el predominio sistémico de ESA y patrón monocíclico. Las linfadenopatías y esplenomegalia son más frecuentes en el SAM secundario a ESA. Así mismo la esplenomegalia se ha relacionado con la dependencia a GCs. La leucocitosis mayor a 30.000 y el aumento de VES y PCR se asocian a mayor tasa de recaídas de ESA y peor pronóstico. La trombocitopenia al momento del diagnóstico es predictor de complicaciones y se ha asociado con mayor tasa de mortalidad por SAM. Los altos niveles de ferritina sérica se correlacionan con la actividad de la enfermedad, patrón crónico con *flares* recurrentes y peor pronóstico. Mientras que la evaluación de la ferritina glicosilada en forma temprana permite acortar el tiempo diagnóstico y por lo tanto favorece el curso monocíclico de la enfermedad con un mejor pronóstico. Los niveles altos de ferritina y la disminución de la ferritina glicosilada son predictores de desarrollo de SAM.

Conclusión:

El término enfermedad de Still abarca tanto la ESA como la AIJs, presentando la misma fisiopatogenia, características clínicas, que pueden variar según la edad de presentación, y similar terapéutica. Se trata de una verdadera encrucijada inmunoinflamatoria en donde la inmunidad innata presenta una exagerada disregulación con aumento de las citoquinas inflamatorias activando así mismo la inmunidad adaptativa. Como en la mayoría de las patologías inflamatorias/inmunológicas, la causa es multifactorial con interacción de factores genéticos, ambientales, infecciosos e inmunológicos.

Esta patología presenta un desafío diagnóstico y terapéutico debido a la necesidad de establecer diagnósticos diferenciales, ya que carece de anticuerpos específicos y presenta gran similitud con procesos infecciosos, neoplásicos y otras patologías inflamatorias/inmunes.

Debido a que existe una producción aumentada de citoquinas inflamatorias, se debe sospechar y pesquisar en forma constante compromiso de órganos vitales, así como el SAM, ya que requieren de una intervención temprana y agresiva.

El tratamiento debe instaurarse en forma precoz con el uso de IL-1i e IL-6Ri asociado o no a GCs dependiendo la gravedad del cuadro.

Bibliografía

- ¹ Bywaters, E. G. (1971). Still's disease in the adult. *Annals of Rheumatic Diseases*, 30(2), 121–133. <https://doi.org/10.1136/ard.30.2.121>
- ² Magadur-Joly, G., Billaud, E., Barrier, J. H., Pennec, Y. L., Masson, C., Renou, P., & Prost, A. (1995). Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France. *Annals of the rheumatic diseases*, 54(7), 587–590. <https://doi.org/10.1136/ard.54.7.587>
- ³ Evensen, K. J., & Nossent, H. C. (2006). Epidemiology and outcome of adult-onset Still's disease in Northern Norway. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 35(1), 48–51. <https://doi.org/10.1080/03009740510026616>
- ⁴ Wakai, K., Ohta, A., Tamakoshi, A., Ohno, Y., Kawamura, T., Aoki, R., Kojima, M., Lin, Y., Hashimoto, S., Inaba, Y., Minowa, M., Aizawa, S., Ichikawa, Y., & Miyasaka, N. (1997). Estimated prevalence and incidence of adult Still's disease: findings by a nationwide epidemiological survey in Japan. *Journal of Epidemiology*, 7(4), 221–225. <https://doi.org/10.2188/jea.7.221>
- ⁵ Balci, M. A., Pamuk, Ö. N., Pamuk, G. E., Uzundere, F. K., & Donmez, S. (2015). Epidemiology and outcome of adult-onset Still's disease in Northwestern Thrace region in Turkey. *Clinical and experimental rheumatology*, 33(6), 818–823.
- ⁶ Gerfaud-Valentin, M., Jamilloux, Y., Iwaz, J., & Sève, P. (2014). Adult-onset Still's disease. *Autoimmunity Reviews*, 13(7), 708–722. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.058>
- ⁷ Franchini, S., Dagna, L., Salvo, F., Aiello, P., Baldissera, E., & Sabbadini, M. G. (2010). Adult onset Still's disease: clinical presentation in a large cohort of Italian patients. *Clinical and experimental rheumatology*, 28(1), 41–48.
- ⁸ Yamaguchi, M., Ohta, A., Tsunematsu, T., Kasukawa, R., Mizushima, Y., Kashiwagi, H., Kashiwazaki, S., Tanimoto, K., Matsumoto, Y., & Ota, T. (1992). Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *The Journal of rheumatology*, 19(3), 424–430.
- ⁹ Fautrel, B., Zing, E., Golmard, J. L., Le Moel, G., Bissery, A., Rioux, C., Rozenberg, S., Piette, J. C., & Bourgeois, P. (2002). Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease. *Medicine*, 81(3), 194–200. <https://doi.org/10.1097/00005792-200205000-00003>
- ¹⁰ Calabro, J. J., & Marchesano, J. M. (1967). Juvenile rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine*, 277(14). <https://doi.org/10.1056/NEJM196710052771406>
- ¹¹ Still G. F. (1990). On a form of chronic joint disease in children. 1896. *Clinical orthopaedics and related research*, (259), 4–10.
- ¹² Zafra Anta, M. A., Ciria Ortega, E., Rosillo Daoiz de Puig, L., & Muñoz Calonge, A. (2016). Epónimos en pediatría. ¿Quién fue Still? [Review of Epónimos en pediatría. ¿Quién fue Still?]. *Sociedades Canarias de Pediatría*, 40(15), 212–222.
- ¹³ Schlesinger, B. E., Forsyth, C. C., White, R. H., Smellie, J. M., & Stroud, C. E. (1961). Observations on the Clinical Course and Treatment of One Hundred Cases of Still's Disease. *Archives of disease in childhood*, 36(185), 65–76. <https://doi.org/10.1136/adc.36.185.65>

- ¹⁴ Goldman, J. A., Beard, M. R., & Casey, H. L. (1980). Acute febrile juvenile rheumatoid arthritis in adults: cause of polyarthritis and fever. *Southern medical journal*, 73(5), 555–563. <https://doi.org/10.1097/00007611-198005000-00005>
- ¹⁵ Calabro, J. J., & Londino, A. V., Jr (1986). Adult onset Still's disease. *The Journal of rheumatology*, 13(4), 827–828.
- ¹⁶ Reginato, A. J., Schumacher, H. R., Jr, Baker, D. G., O'Connor, C. R., & Ferreiros, J. (1987). Adult onset Still's disease: experience in 23 patients and literature review with emphasis on organ failure. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 17(1), 39–57. [https://doi.org/10.1016/0049-0172\(87\)90015-1](https://doi.org/10.1016/0049-0172(87)90015-1)
- ¹⁷ Cush, J. J., Medsger, T. A., Jr, Christy, W. C., Herbert, D. C., & Cooperstein, L. A. (1987). Adult-onset Still's disease. Clinical course and outcome. *Arthritis and rheumatism*, 30(2), 186–194. <https://doi.org/10.1002/art.1780300209>
- ¹⁸ Yamaguchi, M., Ohta, A., Tsunematsu, T., Kasukawa, R., Mizushima, Y., Kashiwagi, H., Kashiwazaki, S., Tanimoto, K., Matsumoto, Y., & Ota, T. (1992). Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *The Journal of rheumatology*, 19(3), 424–430.
- ¹⁹ Terkeltaub, R., Esdaile, J. M., Décarý, F., Harth, M., Lister, J., & Lapointe, N. (1981). HLA-Bw35 and prognosis in adult Still's disease. *Arthritis and rheumatism*, 24(12), 1469–1472. <https://doi.org/10.1002/art.1780241203>
- ²⁰ Pouchot, J., Sampalis, J. S., Beaudet, F., Carette, S., Décarý, F., Salusinsky-Sternbach, M., Hill, R. O., Gutkowski, A., Harth, M., & Myhal, D. (1991). Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine*, 70(2), 118–136.
- ²¹ Saper, V. E., Ombrello, M. J., Tremoulet, A. H., Montero-Martin, G., Prahalad, S., Canna, S., Shimizu, C., Deutsch, G., Tan, S. Y., Remmers, E. F., Monos, D., Hahn, T., Phadke, O. K., Cassidy, E., Ferguson, I., Mallajosyula, V., Xu, J., Rosa Duque, J. S., Chua, G. T., Ghosh, D., ... INCHARGE Consortium (2022). Severe delayed hypersensitivity reactions to IL-1 and IL-6 inhibitors link to common HLA-DRB1*15 alleles. *Annals of the rheumatic diseases*, 81(3), 406–415. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220578>
- ²² Kim, J. J., Kim, J. K., Shim, S. C., Choe, J. Y., Kim, T. H., Jun, J. B., & Yoo, D. H. (2013). MEFV gene mutations and their clinical significance in Korean patients with adult-onset Still's disease. *Clinical and experimental rheumatology*, 31(3 Suppl 77), 60–63.
- ²³ Sighart, R., Rech, J., Hueber, A., Blank, N., Löhr, S., Reis, A., Sticht, H., & Hüffmeier, U. (2018). Evidence for genetic overlap between adult onset Still's disease and hereditary periodic fever syndromes. *Rheumatology international*, 38(1), 111–120. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3885-0>
- ²⁴ Ruscitti, P., Berardicurti, O., Di Cola, I., Di Muzio, C., Di Nino, E., Giacomelli, R., & Cipriani, P. (2022). The hyper-expression of NLRP4 characterizes the occurrence of macrophage activation syndrome assessing STING pathway in adult-onset Still's disease. *Clinical and experimental immunology*, 208(1), 95–102. <https://doi.org/10.1093/cei/uxac014>
- ²⁵ Sugiura, T., Kawaguchi, Y., Harigai, M., Terajima-Ichida, H., Kitamura, Y., Furuya, T., Ichikawa, N., Kotake, S., Tanaka, M., Hara, M., & Kamatani, N. (2002). Association between adult-onset Still's disease and interleukin-18 gene polymorphisms. *Genes and immunity*, 3(7), 394–399. <https://doi.org/10.1038/sj.gene.6363922>

- ²⁶ Wang, F. F., Huang, X. F., Shen, N., Leng, L., Bucala, R., Chen, S. L., & Lu, L. J. (2013). A genetic role for macrophage migration inhibitory factor (MIF) in adult-onset Still's disease. *Arthritis research & therapy*, 15(3), R65. <https://doi.org/10.1186/ar4239>
- ²⁷ Hung, W. T., Chen, Y. M., Hung, S. I., Chen, H. H., Gung, N. R., Hsieh, C. W., Tang, K. T., & Chen, D. Y. (2021). CARD8 SNP rs11672725 Identified as a Potential Genetic Variant for Adult-Onset Still's Disease. *Life* (Basel, Switzerland), 11(5), 382. <https://doi.org/10.3390/life11050382>
- ²⁸ Hung, W. T., Chen, Y. M., Hung, S. I., Chen, H. H., Gung, N. R., Hsieh, C. W., Tang, K. T., & Chen, D. Y. (2021). CARD8 SNP rs11672725 Identified as a Potential Genetic Variant for Adult-Onset Still's Disease. *Life* (Basel, Switzerland), 11(5), 382. <https://doi.org/10.3390/life11050382>
- ²⁹ Wang, M., Liu, M., Jia, J., Shi, H., Teng, J., Liu, H., Sun, Y., Cheng, X., Ye, J., Su, Y., Chi, H., Liu, T., Wang, Z., Wan, L., Meng, J., Ma, Y., Yang, C., & Hu, Q. (2021). Association of the Leukocyte Immunoglobulin-like Receptor A3 Gene With Neutrophil Activation and Disease Susceptibility in Adult-Onset Still's Disease. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N.J.), 73(6), 1033–1043. <https://doi.org/10.1002/art.41635>
- ³⁰ Wang, M., Liu, M., Jia, J., Shi, H., Teng, J., Liu, H., Sun, Y., Cheng, X., Ye, J., Su, Y., Chi, H., Liu, T., Wang, Z., Wan, L., Meng, J., Ma, Y., Yang, C., & Hu, Q. (2021). Association of the Leukocyte Immunoglobulin-like Receptor A3 Gene With Neutrophil Activation and Disease Susceptibility in Adult-Onset Still's Disease. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N.J.), 73(6), 1033–1043. <https://doi.org/10.1002/art.41635>
- ³¹ Escudero, F. J., Len, O., Falcó, V., de Sevilla, T. F., & Sellas, A. (2000). Rubella infection in adult onset Still's disease. *Annals of the rheumatic diseases*, 59(6), 493. <https://doi.org/10.1136/ard.59.6.490c>
- ³² Perez, C., & Artola, V. (2001). Adult Still's disease associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 32(6), E105–E106. <https://doi.org/10.1086/319342>
- ³³ Liozon, E., Ly, K. H., Vidal-Cathala, E., & Fauchais, A. L. (2014). Pseudomaladie de Still et néoplasie : une observation de mélanome et revue de la littérature [Adult-onset Still's disease as a manifestation of malignancy: report of a patient with melanoma and literature review]. *La Revue de medecine interne*, 35(1), 60–64. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2013.02.014>
- ³⁴ Hofheinz, K., Schett, G., & Manger, B. (2016). Adult onset Still's disease associated with malignancy- Cause or coincidence?. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 45(5), 621–626. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.10.003>
- ³⁵ Bindoli, S., Baggio, C., Doria, A., & Sfriso, P. (2024). Adult-Onset Still's Disease (AOSD): Advances in Understanding Pathophysiology, Genetics and Emerging Treatment Options. *Drugs*, 84(3), 257–274. <https://doi.org/10.1007/s40265-024-01993-x>
- ³⁶ Ruscitti, P., Cantarini, L., Nigrovic, P. A., McGonagle, D., & Giacomelli, R. (2024). Recent advances and evolving concepts in Still's disease. *Nature reviews. Rheumatology*, 20(2), 116–132. <https://doi.org/10.1038/s41584-023-01065-6>
- ³⁷ Fu, J., & Wu, H. (2023). Structural Mechanisms of NLRP3 Inflammasome Assembly and Activation. *Annual review of immunology*, 41, 301–316. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-081022-021207+}q3223>

- ³⁸ Macovei, L. A., Burlui, A., Bratoiu, I., Rezus, C., Cardoneanu, A., Richter, P., Szalontay, A., & Rezus, E. (2022). Adult-Onset Still's Disease-A Complex Disease, a Challenging Treatment. *International journal of molecular sciences*, 23(21), 12810. <https://doi.org/10.3390/ijms232112810>
- ³⁹ Omoyinmi, E., Hamaoui, R., Pesenacker, A., Nistala, K., Moncrieffe, H., Ursu, S., Wedderburn, L. R., & Woo, P. (2012). Th1 and Th17 cell subpopulations are enriched in the peripheral blood of patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 51(10), 1881–1886. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes162>
- ⁴⁰ Ruscitti, P., Di Cola, I., Di Muzio, C., Italiano, N., Ursini, F., Giacomelli, R., & Cipriani, P. (2022). Expanding the spectrum of the hyperferritinemic syndrome, from pathogenic mechanisms to clinical observations, and therapeutic implications. *Autoimmunity reviews*, 21(7), 103114. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2022.103114>
- ⁴¹ Ruscitti, P., Di Benedetto, P., Berardicurti, O., Panzera, N., Grazia, N., Lizzi, A. R., Cipriani, P., Shoenfeld, Y., & Giacomelli, R. (2020). Pro-inflammatory properties of H-ferritin on human macrophages, ex vivo and in vitro observations. *Scientific reports*, 10(1), 12232. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69031-w>
- ⁴² Giacomelli, R., Ruscitti, P., & Shoenfeld, Y. (2018). A comprehensive review on adult onset Still's disease. *Journal of autoimmunity*, 93, 24–36. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.07.018>
- ⁴³ Wright, W. F., & Auwaerter, P. G. (2020). Fever and Fever of Unknown Origin: Review, Recent Advances, and Lingering Dogma. *Open forum infectious diseases*, 7(5), ofaa132. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa132>
- ⁴⁴ Zenone T. (2006). Fever of unknown origin in adults: evaluation of 144 cases in a non-university hospital. *Scandinavian journal of infectious diseases*, 38(8), 632–638. <https://doi.org/10.1080/00365540600606564>
- ⁴⁵ Crispín, J. C., Martínez-Baños, D., & Alcocer-Varela, J. (2005). Adult-onset Still disease as the cause of fever of unknown origin. *Medicine*, 84(6), 331–337. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000188009.47085.76>
- ⁴⁶ Lee, J. Y., Hsu, C. K., Liu, M. F., & Chao, S. C. (2012). Evanescent and persistent pruritic eruptions of adult-onset still disease: a clinical and pathologic study of 36 patients. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 42(3), 317–326. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2012.05.003>
- ⁴⁷ Cozzi, A., Papagrigroraki, A., Biasi, D., Colato, C., & Girolomoni, G. (2016). Cutaneous manifestations of adult-onset Still's disease: a case report and review of literature. *Clinical rheumatology*, 35(5), 1377–1382. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2614-2>
- ⁴⁸ Medsger, T. A., Jr, & Christy, W. C. (1976). Carpal arthritis with ankylosis in late onset Still's disease. *Arthritis and rheumatism*, 19(2), 232–242. <https://doi.org/10.1002/art.1780190216>
- ⁴⁹ Fautrel B. (2008). Adult-onset Still disease. *Best practice & research. Clinical rheumatology*, 22(5), 773–792. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2008.08.006>
- ⁵⁰ Nguyen, K. H., & Weisman, M. H. (1997). Severe sore throat as a presenting symptom of adult onset Still's disease: a case series and review of the literature. *The Journal of rheumatology*, 24(3), 592–597.
- ⁵¹ Toribio, K. A., Kamino, H., Hu, S., Pomeranz, M., & Pillinger, M. H. (2015). Co-occurrence of Kikuchi-Fujimoto's disease and Still's disease: case report and review of previously reported cases. *Clinical rheumatology*, 34(12), 2147–2153. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2755-3>

- ⁵² Zhu, G., Liu, G., Liu, Y., Xie, Q., & Shi, G. (2009). Liver abnormalities in adult onset Still's disease: a retrospective study of 77 Chinese patients. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*, 15(6), 284–288. <https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e3181b57199>
- ⁵³ Chi, H., Wang, Z., Meng, J., Han, P., Zhai, L., Feng, T., Teng, J., Sun, Y., Hu, Q., Zhang, H., Liu, H., Cheng, X., Ye, J., Shi, H., Wu, X., Zhou, Z., Jia, J., Wan, L., Liu, T., Qiao, X., ... Su, Y. (2020). A Cohort Study of Liver Involvement in Patients With Adult-Onset Still's Disease: Prevalence, Characteristics and Impact on Prognosis. *Frontiers in medicine*, 7, 621005. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.621005>
- ⁵⁴ Koplay, M., Sivri, M., Kendir, I. C., Erdogan, H., & Yılmaz, S. (2015). Education and Imaging. Hepatobiliary and Pancreatic: Magnetic resonance imaging (MRI) features of liver involvement in adult-onset Still's disease. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 30(8), 1229. <https://doi.org/10.1111/jgh.12867>
- ⁵⁵ Valluru, N., Tammana, V. S., Windham, M., Mekonen, E., Begum, R., & Sanderson, A. (2014). Rare Manifestation of a Rare Disease, Acute Liver Failure in Adult Onset Still's Disease: Dramatic Response to Methylprednisolone Pulse Therapy-A Case Report and Review. *Case reports in medicine*, 2014, 375035. <https://doi.org/10.1155/2014/375035>
- ⁵⁶ Nies, J. F., Schneider, U., & Krusche, M. (2022). Rare, rarer, lung involvement in adult-onset Still's disease: A mini-review. *Frontiers in medicine*, 9, 989777. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.989777>
- ⁵⁷ Ruscitti, P., Berardicurti, O., Iacono, D., Pantano, I., Liakouli, V., Caso, F., Emmi, G., Grembiale, R. D., Cantatore, F. P., Atzeni, F., Perosa, F., Scarpa, R., Guggino, G., Ciccia, F., Barile, A., Cipriani, P., & Giacomelli, R. (2020). Parenchymal lung disease in adult onset Still's disease: an emergent marker of disease severity-characterisation and predictive factors from Gruppo Italiano di Ricerca in Reumatologia Clinica e Sperimentale (GIRRCS) cohort of patients. *Arthritis research & therapy*, 22(1), 151. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02245-5>
- ⁵⁸ Feist, E., Mitrovic, S., & Fautrel, B. (2018). Mechanisms, biomarkers and targets for adult-onset Still's disease. *Nature reviews. Rheumatology*, 14(10), 603–618. <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0081-x>
- ⁵⁹ Zhao, M., Wu, D., & Shen, M. (2021). Adult-onset Still's disease with neurological involvement: a single-centre report. *Rheumatology (Oxford, England)*, 60(9), 4152–4157. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa899>
- ⁶⁰ Bożek, M., Konopko, M., Wierzba-Bobrowicz, T., Witkowski, G., Makowicz, G., & Sienkiewicz-Jarosz, H. (2017). Autoimmune meningitis and encephalitis in adult-onset still disease - Case report. *Neurologia i neurochirurgia polska*, 51(5), 421–426. <https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2017.06.006>
- ⁶¹ Horna N, M., Romero, R., Larrauri, C., Córdova, F., Martín Mispireta, J., & Alarcón, J. (2023). Miocardiopericarditis en la enfermedad de still del adulto [Myocardiopericarditis in adult still's disease]. *Archivos peruanos de cardiología y cirugía cardiovascular*, 1(3), 194–197. <https://doi.org/10.47487/apcyccv.v1i3.65>
- ⁶² Bodard, Q., Langlois, V., Guilpain, P., Le Quellec, A., Vittecoq, O., Noel, D., Eble, V., Josse, S., Schmidt, J., Aouba, A., Levesque, H., Le Besnerais, M., & Benhamou, Y. (2021). Cardiac involvement in adult-onset Still's disease: Manifestations, treatments and outcomes in a retrospective study of 28 patients. *Journal of autoimmunity*, 116, 102541. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102541>

- ⁶³ Sachs, R. N., Talvard, O., & Lanfranchi, J. (1990). Myocarditis in adult Still's disease. *International journal of cardiology*, 27(3), 377–380. [https://doi.org/10.1016/0167-5273\(90\)90295-g](https://doi.org/10.1016/0167-5273(90)90295-g)
- ⁶⁴ Yamazoe, M., Mizuno, A., Suyama, Y., Nishi, Y., Suzuki, K., Niwa, K., & Okada, M. (2014). Endomyocardial Biopsy and Magnetic Resonance Imaging of Acute Myocarditis with Adult-Onset Still's Disease. *Korean circulation journal*, 44(6), 437–440. <https://doi.org/10.4070/kcj.2014.44.6.437>
- ⁶⁵ Kuek, A., Weerakoon, A., Ahmed, K., & Ostör, A. J. (2007). Adult-onset Still's disease and myocarditis: successful treatment with intravenous immunoglobulin and maintenance of remission with etanercept. *Rheumatology (Oxford, England)*, 46(6), 1043–1044. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem066>
- ⁶⁶ Mittal, T., & Rathi, M. (2014). Rheumatological diseases and kidneys: a nephrologist's perspective. *International journal of rheumatic diseases*, 17(8), 834–844. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12424>
- ⁶⁷ Arya, P. V. A., Marnet, E., Rondla, M., Tan, J. W., Unnikrishnan, D., & Buller, G. (2024). Renal manifestations in adult-onset Still's disease: a systematic review. *Rheumatology international*, 44(7), 1209–1218. <https://doi.org/10.1007/s00296-024-05578-5>
- ⁶⁸ Gao, Q., Yuan, Y., Wang, Y., Jiang, J., Ye, Z., Liu, T., Jiang, Z., & Zhao, L. (2021). Clinical characteristics of macrophage activation syndrome in adult-onset Still's disease. *Clinical and experimental rheumatology*, 39 Suppl 132(5), 59–66. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/lp2u7g>
- ⁶⁹ Wang, R., Li, T., Ye, S., Tan, W., Zhao, C., Li, Y., de Bao, C., & Fu, Q. (2020). Macrophage activation syndrome associated with adult-onset Still's disease: a multicenter retrospective analysis. *Clinical rheumatology*, 39(8), 2379–2386. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-04949-0>
- ⁷⁰ Schulert, G. S., & Grom, A. A. (2015). Pathogenesis of macrophage activation syndrome and potential for cytokine- directed therapies. *Annual review of medicine*, 66, 145–159. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-061813-012806>
- ⁷¹ Fautrel, B., Mitrovic, S., De Matteis, A., Bindoli, S., Antón, J., Belot, A., Bracaglia, C., Constantin, T., Dagna, L., Di Bartolo, A., Feist, E., Foell, D., Gattorno, M., Georgin-Lavialle, S., Giacomelli, R., Grom, A. A., Jamilloux, Y., Laskari, K., Lazar, C., Minoia, F., ... De Benedetti, F. (2024). EULAR/PReS recommendations for the diagnosis and management of Still's disease, comprising systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease. *Annals of the rheumatic diseases*, 83(12), 1614–1627. <https://doi.org/10.1136/ard-2024-225851>
- ⁷² Ravelli, A., Minoia, F., Davi, S., Horne, A., Bovis, F., Pistorio, A., Aricò, M., Avcin, T., Behrens, E. M., De Benedetti, F., Filipovic, L., Grom, A. A., Henter, J. I., Ilowite, N. T., Jordan, M. B., Khubchandani, R., Kitoh, T., Lehmborg, K., Lovell, D. J., Miettunen, P., ... Histiocyte Society (2016). 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 68(3), 566–576. <https://doi.org/10.1002/art.39332>
- ⁷³ Goda, K., Kenzaka, T., Hoshijima, M., Yachie, A., & Akita, H. (2020). Adult-onset Still's disease with macrophage activation syndrome diagnosed and treated based on cytokine profiling: a case-based review. *Rheumatology international*, 40(1), 145–152. <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04446-x>

- ⁷⁴ Efthimiou, P., Kadavath, S., & Mehta, B. (2014). Life-threatening complications of adult-onset Still's disease. *Clinical rheumatology*, 33(3), 305–314. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2487-4>
- ⁷⁵ Delplanque, M., Pouchot, J., Ducharme-Bénard, S., Fautrel, B. J., Benyamine, A., Daniel, L., Gendre, T., Grateau, G., & Georgin-Lavialle, S. (2020). AA amyloidosis secondary to adult onset Still's disease: About 19 cases. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 50(1), 156–165. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.08.005>
- ⁷⁶ Mitrovic, S., & Fautrel, B. (2018). New Markers for Adult-Onset Still's Disease. *Joint bone spine*, 85(3), 285–293. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.05.011>
- ⁷⁷ Jung, S. Y., Park, Y. B., Ha, Y. J., Lee, K. H., & Lee, S. K. (2010). Serum calprotectin as a marker for disease activity and severity in adult-onset Still's disease. *The Journal of rheumatology*, 37(5), 1029–1034. <https://doi.org/10.3899/jrheum.091120>
- ⁷⁸ Bindoli, S., Galozzi, P., Magnani, F., Rubin, L., Campi, C., Doria, A., Cecchin, D., & Sfriso, P. (2020). 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography and Computed Tomography With Magnetic Resonance for Diagnosing Adult-Onset Still's Disease. *Frontiers in medicine*, 7, 544412. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.544412>
- ⁷⁹ Tibaldi, J., Pistorio, A., Aldera, E., Puzone, L., El Miedany, Y., Pal, P., Giri, P. P., De, H., Khubchandani, R., Chavan, P. P., Vilaiyuk, S., Lerkvaleekul, B., Yamsuwan, J., Sabui, T. K., Datta, P., Pardeo, M., Bracaglia, C., Sawhney, S., Mittal, S., Hassan, W. A., ... Ravelli, A. (2020). Development and initial validation of a composite disease activity score for systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 59(11), 3505–3514. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa240>
- ⁸⁰ Rau, M., Schiller, M., Krienke, S., Heyder, P., Lorenz, H., & Blank, N. (2010). Clinical manifestations but not cytokine profiles differentiate adult-onset Still's disease and sepsis. *The Journal of rheumatology*, 37(11), 2369–2376. <https://doi.org/10.3899/jrheum.100247>
- ⁸¹ Zhu, D., Meng, J., Jia, J., Wang, M., Ma, Y., Shi, H., Sun, Y., Liu, H., Cheng, X., Su, Y., Ye, J., Chi, H., Liu, T., Wang, Z., Wan, L., Zhou, Z., Wang, F., Chen, X., Yang, C., Hu, Q., ... Teng, J. (2023). Performance of the modified Systemic Manifestation Score for systemic juvenile idiopathic arthritis in Adult-onset Still's disease. *Clinical rheumatology*, 42(1), 187–195. <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06340-7>
- ⁸² Pouchot, J., Sampalis, J. S., Beaudet, F., Carette, S., Décary, F., Salusinsky-Sternbach, M., Hill, R. O., Gutkowski, A., Harth, M., & Myhal, D. (1991). Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine*, 70(2), 118–136.
- ⁸³ Daghori-Abbaci, K., Ait Hamadouche, N., Makhloufi, C. D., Mechid, F., Otmani, F., Makrelouf, M., Otmane, A., Smail, N., Boucelma, M., Aissat, F. Z., Lefkir-Teffiani, S., Bengana, B., Boukheris, N., Tebaibia, A., Taharbouchet, B., Ayoub, S., Benziane, B., Oumnia, N., Haouichet, C., Hanni, F., ... Berrah, A. (2023). Proposal of a new diagnostic algorithm for adult-onset Still's disease. *Clinical rheumatology*, 42(4), 1125–1135. <https://doi.org/10.1007/s10067-023-06509-8>
- ⁸⁴ Backström, M., Tynjälä, P., Ylijoki, H., Aalto, K., Kärki, J., Pohjankoski, H., Keskitalo, P., Sard, S., Hietanen, M., Lehto, H., Kauko, T., & Vähäsalo, P. (2016). Finding specific 10-joint Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS10) and clinical JADAS10 cut-off values for disease activity levels in non-systemic juvenile

idiopathic arthritis: a Finnish multicentre study. *Rheumatology (Oxford, England)*, 55(4), 615–623.

<https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev353>

⁸⁵ Rosina, S., Rebollo-Giménez, A. I., Tarantola, L., Pistorio, A., Vyzhga, Y., El Miedany, Y., Lotfy, H. M., Abu-Shady, H., Eissa, M., Osman, N. S., Hassan, W., Mahgoub, M. Y., Fouad, N. A., Mosa, D. M., Adel, Y., Mohamed, S. E. M., Radwan, A. R., Abu-Zaid, M. H., Tabra, S. A. A., Shalaby, R. H., ... Ravelli, A. (2024).

Defining Criteria for Disease Activity States in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Based on the Systemic Juvenile Arthritis Disease Activity Score. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 76(9), 1446–1454.

<https://doi.org/10.1002/art.42865>

⁸⁶ Picco, P., Gattorno, M., Buoncompagni, A., Pistoia, V., & Borroni, C. (1996). 6-methylprednisolone 'mini-pulses': a new modality of glucocorticoid treatment in systemic onset juvenile chronic arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology*, 25(1), 24–27. <https://doi.org/10.3109/03009749609082663>

⁸⁷ Ruscitti, P., Cipriani, P., Liakouli, V., Guggino, G., Carubbi, F., Berardicurti, O., Ciccia, F., & Giacomelli, R. (2019). Managing Adult-onset Still's disease: The effectiveness of high-dosage of corticosteroids as first-line treatment in inducing the clinical remission. Results from an observational study. *Medicine*, 98(15), e15123.

<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015123>

⁸⁸ Myachikova, V., Moiseeva, O., Konradi, A., Lapin, S. V., Tkachenko, O., Nazarov, V., Feist, E., & Maslyanskiy, A. (2022). A retrospective analysis of colchicine in combination with NSAIDs therapy in patients with systemic form of adult-onset Still's disease with serositis. *Clinical and experimental rheumatology*, 40(8), 1474–1479. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/1o41c8>

⁸⁹ Fujii, T., Akizuki, M., Kameda, H., Matsumura, M., Hirakata, M., Yoshida, T., Shinozawa, T., & Mimori, T. (1997). Methotrexate treatment in patients with adult onset Still's disease--retrospective study of 13 Japanese cases. *Annals of the rheumatic diseases*, 56(2), 144–148. <https://doi.org/10.1136/ard.56.2.144>

⁹⁰ al-Sewairy, W., al-Mazyed, A., al-Dalaan, al-Balaa, S., & Bahabri, S. (1998). Methotrexate therapy in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis in Saudi Arabia: a retrospective analysis. *Clinical rheumatology*, 17(1), 52–57. <https://doi.org/10.1007/BF01450959>

⁹¹ Fautrel, B., Borget, C., Rozenberg, S., Meyer, O., Le Loët, X., Masson, C., Koeger, A. C., Kahn, M. F., & Bourgeois, P. (1999). Corticosteroid sparing effect of low dose methotrexate treatment in adult Still's disease. *The Journal of rheumatology*, 26(2), 373–378.

⁹² Woo, P., Southwood, T. R., Prieur, A. M., Doré, C. J., Grainger, J., David, J., Ryder, C., Hasson, N., Hall, A., & Lemelle, I. (2000). Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis and rheumatism*, 43(8), 1849–1857. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200008\)43:8<1849::AID-ANR22>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200008)43:8<1849::AID-ANR22>3.0.CO;2-F)

⁹³ Pal, P., Giri, P. P., & Sinha, R. (2019). Cyclosporine in Resistant Systemic Arthritis - A Cheaper Alternative to Biologics. *Indian journal of pediatrics*, 86(7), 590–594. <https://doi.org/10.1007/s12098-019-02912-9>

⁹⁴ Silverman, E. D., Cawkwell, G. D., Lovell, D. J., Laxer, R. M., Lehman, T. J., Passo, M. H., Zemel, L. S., & Giannini, E. H. (1994). Intravenous immunoglobulin in the treatment of systemic juvenile rheumatoid arthritis: a randomized placebo controlled trial. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *The Journal of rheumatology*, 21(12), 2353–2358.

- ⁹⁵ Gerfaud-Valentin, M., Maucourt-Boulch, D., Hot, A., Iwaz, J., Ninet, J., Durieu, I., Broussolle, C., & Sève, P. (2014). Adult-onset still disease: manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients. *Medicine*, 93(2), 91–99. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000021>
- ⁹⁶ Quartier, P., Allantaz, F., Cimaz, R., Pillet, P., Messiaen, C., Bardin, C., Bossuyt, X., Boutten, A., Bienvenu, J., Duquesne, A., Richer, O., Chaussabel, D., Mogenet, A., Banchereau, J., Treluyer, J. M., Landais, P., & Pascual, V. (2011). A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Annals of the rheumatic diseases*, 70(5), 747–754. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.134254>
- ⁹⁷ Nordström, D., Knight, A., Luukkainen, R., van Vollenhoven, R., Rantalaiho, V., Kajalainen, A., Brun, J. G., Proven, A., Ljung, L., Kautiainen, H., & Pettersson, T. (2012). Beneficial effect of interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still's disease. An open, randomized, multicenter study. *The Journal of rheumatology*, 39(10), 2008–2011. <https://doi.org/10.3899/jrheum.111549>
- ⁹⁸ Ruscitti, P., Ursini, F., Sota, J., De Giorgio, R., Cantarini, L., & Giacomelli, R. (2020). The reduction of concomitant glucocorticoids dosage following treatment with IL-1 receptor antagonist in adult onset Still's disease. A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*, 12, 1759720X20933133. <https://doi.org/10.1177/1759720X20933133>
- ⁹⁹ Ruperto, N., Brunner, H. I., Quartier, P., Constantin, T., Wulffraat, N., Horneff, G., Brik, R., McCann, L., Kasapcopur, O., Rutkowska-Sak, L., Schneider, R., Berkun, Y., Calvo, I., Erguven, M., Goffin, L., Hofer, M., Kallinich, T., Oliveira, S. K., Uziel, Y., Viola, S., ... PRCSG (2012). Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *The New England journal of medicine*, 367(25), 2396–2406. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205099>
- ¹⁰⁰ Ruperto, N., Brunner, H. I., Quartier, P., Constantin, T., Wulffraat, N. M., Horneff, G., Kasapcopur, O., Schneider, R., Anton, J., Barash, J., Berner, R., Corona, F., Cuttica, R., Fouillet-Desjonqueres, M., Fischbach, M., Foster, H. E., Foell, D., Radominski, S. C., Ramanan, A. V., Trauzeddel, R., ... Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG) (2018). Canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and active systemic features: results from the 5-year long-term extension of the phase III pivotal trials. *Annals of the rheumatic diseases*, 77(12), 1710–1719. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213150>
- ¹⁰¹ Ruperto, N., Quartier, P., Wulffraat, N., Woo, P., Ravelli, A., Mouy, R., Bader-Meunier, B., Vastert, S. J., Nosedá, E., D'Ambrosio, D., Lecot, J., Chakraborty, A., Martini, A., Chioato, A., & Paediatric Rheumatology International Clinical Trials Organisation (2012). A phase II, multicenter, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features. *Arthritis and rheumatism*, 64(2), 557–567. <https://doi.org/10.1002/art.33342>
- ¹⁰² Sun, H., Van, L. M., Floch, D., Jiang, X., Klein, U. R., Abrams, K., & Sunkara, G. (2016). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Canakinumab in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Journal of clinical pharmacology*, 56(12), 1516–1527. <https://doi.org/10.1002/jcph.754>
- ¹⁰³ Feist, E., Quartier, P., Fautrel, B., Schneider, R., Sfriso, P., Efthimiou, P., Cantarini, L., Lheritier, K., Leon, K., Karyekar, C. S., & Speziale, A. (2018). Efficacy and safety of canakinumab in patients with Still's disease:

exposure-response analysis of pooled systemic juvenile idiopathic arthritis data by age groups. *Clinical and experimental rheumatology*, 36(4), 668–675.

¹⁰⁴ Lovell, D. J., Giannini, E. H., Reiff, A. O., Kimura, Y., Li, S., Hashkes, P. J., Wallace, C. A., Onel, K. B., Foell, D., Wu, R., Biedermann, S., Hamilton, J. D., & Radin, A. R. (2013). Long-term safety and efficacy of riloncept in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and rheumatism*, 65(9), 2486–2496. <https://doi.org/10.1002/art.38042>

¹⁰⁵ Colafrancesco, S., Manara, M., Bortoluzzi, A., Serban, T., Bianchi, G., Cantarini, L., Ciccica, F., Dagna, L., Govoni, M., Montecucco, C., Priori, R., Ravelli, A., Sfriso, P., Sinigaglia, L., & AOSD Consensus Group (2019). Management of adult-onset Still's disease with interleukin-1 inhibitors: evidence- and consensus-based statements by a panel of Italian experts. *Arthritis research & therapy*, 21(1), 275. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-2021-9>

¹⁰⁶ Wang, C. Y., Guo, S. H., Wang, L. P., & Shen, H. L. (2019). Refractory adult-onset Still disease treated by tocilizumab combined with methotrexate: A STROBE-compliant article. *Medicine*, 98(32), e16682. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016682>

¹⁰⁷ Ma, Y., Wu, M., Zhang, X., Xia, Q., Yang, J., Xu, S., & Pan, F. (2018). Efficacy and safety of tocilizumab with inhibition of interleukin-6 in adult-onset Still's disease: A meta-analysis. *Modern rheumatology*, 28(5), 849–857. <https://doi.org/10.1080/14397595.2017.1416924>

¹⁰⁸ Kaneko, Y., Kameda, H., Ikeda, K., Ishii, T., Murakami, K., Takamatsu, H., Tanaka, Y., Abe, T., & Takeuchi, T. (2018). Tocilizumab in patients with adult-onset still's disease refractory to glucocorticoid treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Annals of the rheumatic diseases*, 77(12), 1720–1729. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213920>

¹⁰⁹ Ruperto, N., Brunner, H. I., Ramanan, A. V., Horneff, G., Cuttica, R., Henrickson, M., Anton, J., Boteanu, A. L., Penades, I. C., Minden, K., Schmeling, H., Hufnagel, M., Weiss, J. E., Pardeo, M., Nanda, K., Roth, J., Rubio-Pérez, N., Hsu, J. C., Wimalasundera, S., Wells, C., ... Paediatric Rheumatology INternational Trials Organisation (PRINTO) and the Paediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG) (2021). Subcutaneous dosing regimens of tocilizumab in children with systemic or polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 60(10), 4568–4580. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab047>

¹¹⁰ Simeni Njonnou, S. R., Soyfoo, M. S., & Vandergheynst, F. A. (2019). Efficacy of sarilumab in adult-onset Still's disease as a corticosteroid-sparing agent. *Rheumatology (Oxford, England)*, 58(10), 1878–1879. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez154>

¹¹¹ Gabay, C., Fautrel, B., Rech, J., Spertini, F., Feist, E., Kötter, I., Hachulla, E., Morel, J., Schaeffer, T., Hamidou, M. A., Martin, T., Hellmich, B., Lamprecht, P., Schulze-Koops, H., Courvoisier, D. S., Sleight, A., & Schiffrin, E. J. (2018). Open-label, multicentre, dose-escalating phase II clinical trial on the safety and efficacy of tadekinig alfa (IL-18BP) in adult-onset Still's disease. *Annals of the rheumatic diseases*, 77(6), 840–847. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212608>

¹¹² Husni, M. E., Maier, A. L., Mease, P. J., Overman, S. S., Fraser, P., Gravalles, E. M., & Weinblatt, M. E. (2002). Etanercept in the treatment of adult patients with Still's disease. *Arthritis and rheumatism*, 46(5), 1171–1176. <https://doi.org/10.1002/art.10231>

- ¹¹³ Fautrel, B., Sibilia, J., Mariette, X., Combe, B., & Club Rhumatismes et Inflammation (2005). Tumour necrosis factor alpha blocking agents in refractory adult Still's disease: an observational study of 20 cases. *Annals of the rheumatic diseases*, 64(2), 262–266. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.024026>
- ¹¹⁴ Boyadzhieva, Z., Ruffer, N., Burmester, G., Pankow, A., & Krusche, M. (2022). Effectiveness and Safety of JAK Inhibitors in Autoinflammatory Diseases: A Systematic Review. *Frontiers in medicine*, 9, 930071. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.930071>
- ¹¹⁵ Hu, Q., Wang, M., Jia, J., Teng, J., Chi, H., Liu, T., Liu, H. L., Cheng, X., Ye, J., Su, Y., Sun, Y., Zhou, Z., Wan, L., Wang, Z., Wang, F., Shi, H., & Yang, C. (2020). Tofacitinib in refractory adult-onset Still's disease: 14 cases from a single centre in China. *Annals of the rheumatic diseases*, 79(6), 842–844. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216699>
- ¹¹⁶ Sun, Z., Li, R., Wang, Y., Han, F., Wei, W., & Li, X. (2023). Efficacy of Baricitinib in Patients with Refractory Adult-Onset Still's Disease. *Drugs in R&D*, 23(2), 109–120. <https://doi.org/10.1007/s40268-023-00417-7>
- ¹¹⁷ Lehman, T. J., Schechter, S. J., Sundel, R. P., Oliveira, S. K., Huttenlocher, A., & Onel, K. B. (2004). Thalidomide for severe systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: A multicenter study. *The Journal of pediatrics*, 145(6), 856–857. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.08.020>
- ¹¹⁸ Bindoli, S., De Matteis, A., Mitrovic, S., Fautrel, B., Carmona, L., & De Benedetti, F. (2024). Efficacy and safety of therapies for Still's disease and macrophage activation syndrome (MAS): a systematic review informing the EULAR/PReS guidelines for the management of Still's disease. *Annals of the rheumatic diseases*, 83(12), 1731–1747. <https://doi.org/10.1136/ard-2024-225854>
- ¹¹⁹ Mouy, R., Stephan, J. L., Pillet, P., Haddad, E., Hubert, P., & Prieur, A. M. (1996). Efficacy of cyclosporine A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis: report of five cases. *The Journal of pediatrics*, 129(5), 750–754. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(96\)70160-9](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(96)70160-9)
- ¹²⁰ Han, M. R., Hwang, J. H., Cha, S., Jeon, S. Y., Jang, K. Y., Kim, N., & Lee, C. H. (2024). Hemophagocytic lymphohistiocytosis triggered by relapsing polychondritis: A case report. *World journal of orthopedics*, 15(8), 813–819. <https://doi.org/10.5312/wjo.v15.i8.813>
- ¹²¹ Horne, A., von Bahr Greenwood, T., Chiang, S. C. C., Meeths, M., Björklund, C., Ekelund, M., Erensjö, P., Berg, S., Hagelberg, S., Bryceson, Y. T., Andersson, U., & Henter, J. I. (2021). Efficacy of Moderately Dosed Etoposide in Macrophage Activation Syndrome-Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *The Journal of rheumatology*, 48(10), 1596–1602. <https://doi.org/10.3899/jrheum.200941>
- ¹²² De Benedetti, F., Grom, A. A., Brogan, P. A., Bracaglia, C., Pardeo, M., Marucci, G., Eleftheriou, D., Papadopoulou, C., Schulert, G. S., Quartier, P., Antón, J., Laveille, C., Frederiksen, R., Asnaghi, V., Ballabio, M., Jacqmin, P., & de Min, C. (2023). Efficacy and safety of emapalumab in macrophage activation syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*, 82(6), 857–865. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223739>
- ¹²³ Kostik, M. M., Isupova, E. A., Belozarov, K., Likhacheva, T. S., Suspitsin, E. N., Raupov, R., Masalova, V. V., Chikova, I. A., Dubko, M. F., Kalashnikova, O. V., Chasnyk, V. G., & Cron, R. Q. (2022). Standard and increased canakinumab dosing to quiet macrophage activation syndrome in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Frontiers in pediatrics*, 10, 894846. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.894846>

- ¹²⁴ Zeng, H. S., Xiong, X. Y., Wei, Y. D., Wang, H. W., & Luo, X. P. (2008). Macrophage activation syndrome in 13 children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *World journal of pediatrics : WJP*, 4(2), 97–101. <https://doi.org/10.1007/s12519-008-0018-6>
- ¹²⁵ Pina Gonçalves, N., Lourenço, M. H., Albuquerque, F., Gonçalves, M. J., & Falcão, S. (2022). Myocarditis as the Initial Presentation of a Refractory Adult-Onset Still's Disease. *Cureus*, 14(10), e29821. <https://doi.org/10.7759/cureus.29821>
- ¹²⁶ Choe, J. Y., Chung, D. S., Park, S. H., Kwon, H. H., & Kim, S. K. (2010). Clinical significance of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with adult-onset Still's disease: report of two cases and review of literatures. *Rheumatology international*, 30(12), 1673–1676. <https://doi.org/10.1007/s00296-009-1137-7>
- ¹²⁷ Brisset, J., Jamilloux, Y., Dumonteil, S., Lades, G., Killian, M., Gerfaud-Valentin, M., Lemaire, A., Chroboczek, T., Liozon, E., Gondran, G., Sève, P., Monteil, J., Fauchais, A. L., & Ly, K. H. (2021). Characteristics and Clinical Value of 18F-FDG PET/CT in the Management of Adult-Onset Still's Disease: 35 Cases. *Journal of clinical medicine*, 10(11), 2489. <https://doi.org/10.3390/jcm10112489>
- ¹²⁸ An, Y. S., Suh, C. H., Jung, J. Y., Cho, H., & Kim, H. A. (2017). The role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the assessment of disease activity of adult-onset Still's disease. *The Korean journal of internal medicine*, 32(6), 1082–1089. <https://doi.org/10.3904/kjim.2015.322>
- ¹²⁹ Adachi, S., Takase-Minegishi, K., Maeda, A., Nagai, H., Horita, N., Yoshimi, R., Kirino, Y., & Nakajima, H. (2023). Risk of Macrophage Activation Syndrome in Patients with Adult-Onset Still's Disease Treated with IL-1 and IL-6 Inhibitors: A Meta-analysis and Single-Center Experience. *Rheumatology and therapy*, 10(6), 1623–1636. <https://doi.org/10.1007/s40744-023-00600-x>
- ¹³⁰ Bindoli, S., De Matteis, A., Mitrovic, S., Fautrel, B., Carmona, L., & De Benedetti, F. (2024). Efficacy and safety of therapies for Still's disease and macrophage activation syndrome (MAS): a systematic review informing the EULAR/PReS guidelines for the management of Still's disease. *Annals of the rheumatic diseases*, 83(12), 1731–1747. <https://doi.org/10.1136/ard-2024-225854>