

Atípusos bőrtünetekkel járó felnőttkori Still-betegség

Adult Onset Still's disease with atypical cutaneous manifestations

KÁSA-KOVÁCS ADRIENN DR., VAJDA ADRIENNE DR.
Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A felnőttkori Still-betegség a juvenilis rheumatoid arthritis ismeretlen etiológiájú, ritka, felnőttkori variánsa. A szerzők egy 62 éves nőbeteg esetét ismertetik, akit intermittáló magas láz, ízületi fájdalmak, maculo-papulosus bőrtünetek, elesett állapota miatt hospitalizáltak. Infekció, reumatológiai betegség, malignus alapbetegség kizárása után, felmerült a felnőttkori Still-betegség lehetősége, melyet az igen magas, izoláltan emelkedett ferritin szint is alátámasztott. A szerzők a cikkben összefoglalják ezzel a komoly diagnosztikus kihívást jelentő betegséggel kapcsolatos új ismereteket is.

Kulcsszavak:
felnőttkori Still-betegség –
atípusos bőrtünetek – IL-18
– paraneoplasia

SUMMARY

The adult onset Still's disease is a rare variant of the systemic juvenile rheumatoid arthritis of unknown origin. This case report is about a 62-year-old woman, who was hospitalized with high recurrent fever, arthralgia and maculopapular rash, in very bad condition. After excluding any infectious, rheumatologic and malignant disease, the possibility of Still's disease was confirmed by extreme elevated serum ferritin level. This case report reviews current knowledge on this disease, pointing out its diagnostic challenge.

Key words:
adult onset Still's disease –
atypical cutaneous manifestations – IL-18
– paraneoplasia

A felnőttkori Still-betegség ismeretlen eredetű, szisztémás gyulladásos betegség, melyet intermittáló lázmenet, a lázzal egyidőben jelentkező lazacvörös maculo-papulosus exanthema, arthritis, serositis, splenomegalia, neutrophil leukocytosis, lymphadenomegalia jellemez. A tüneteket gyakran torokfájdalom vezeti be. A nemek közötti megoszlásban nem mutatkozik különbség. A betegek 70%-ában emelkedett a serum ferritin szint. Diagnózisa a mai napig elsősorban kizárásos diagnózis, illetve Yamaguchi 1992-ben felállított kritérium rendszere alapján történik, amely 4 major és 5 minor kritériumot említ. A diagnózis felállításához 5 kritériumnak kell teljesülnie, amelyek közül 2 major kritérium. Kezelésében NSAID, kortikoszteroid, methotrexat, intravénás immunglobulin, biológiai szerek (IL-1 receptor antagonist Anakinra, Canakinumab, IL-6 antagonist Tocilizumab és TNF- α inhibitor) állnak rendelkezésünkre.

Esetismertetés

A 62 éves nőbeteg anamnéziséből myoma miatt történt hysterectomia, 2012 nyarán a bal emlőből intraductalis carcinoma eltávolítás,

axillaris blockdissectió, majd kemoterápiás és radioterápiás utókezelése emelendő ki. A műtét óta Letrozolt szedett. Rendszeres onkológiai kontrollon malignus betegségének terjedése nem igazolódott.

Panaszai felvétele előtt kb. három héttel kezdődtek, torokfájással, hőemelkedéssel, majd 39°C-os lázzal, mely jellegzetesen az esti órákban jelentkezett. Ezt követően testszerte maculo-papulosus exanthemák, a lábszárakon purpuriform papulák alakultak ki. Bőrtüneteit, lázát kifejezett nagyizületi fájdalmak kísérték, melyek mozgáskorlátozottságot okoztak. Labor értékeiből jelentősen emelkedett CRP (164,8 mg/l), neutrophilia, gyorsult süllyedés (55 mm/h) emelendő ki, mely miatt üzemorvosa orális azithromycin kezelést kezdett, azonban általános állapota az antibiotikus kezelés ellenére tovább romlott. Ismeretlen eredetű láza miatt belgyógyászati kivizsgálást kezdtek, hasi UH, kardiológia, mellkas röntgen vizsgálatok történtek, ezek alapján az endocarditist kizárták, cholelithiasis, hepato-splenomegalia igazolódott. A Szent László Kórház Láz szakrendelésén készült laborban csökkent C3, C4 komplement szintek, kifejezett LDH emelkedés, negatív ds-DNA AT, ENA panel, RF értékek voltak.

Felvételekor a háton és a mellkason lineáris elrendeződést mutató, élénk-erythemas maculo-papulosus exanthemákat, combokon, felkarokon urticariform élénk-erythemas papulákat láttunk (1. ábra). Lábszárain látható purpuriform bőrtünetei, ellentétben a mellkas stabil tüneteivel, napról napra változtak, majd teljesen megszűntek maradványtünetek hátrahagyása nélkül. Bőrtünetei mérsékelten viszkettek. Osztályunkon vett laborból GOT (70 U/l), GPT (37 U/l), GGT (44 U/l), LDH (1118 U/l), ALP (368 U/l), CRP (119,85 mg/l) emelkedés, vizelet üledékben 1+ leukocytá, 3+ erythrocyta, 2+ bilirubin emelendő ki. Bel-



1. ábra

Élénk erythemas, urticariform maculo-papulosus exanthema (közelkép a jobb felkarról), a háton linearis jelleggel

gyógyászati, gasztroenterológiai, reumatológiai, fül-orr-gégészeti és onkológiai konzílium alapján alapbetegségének propagatója, secunder neoplasma, paraneoplasia, Letrozol mellékhatás, illetve cholecystitis lehetőség is felmerült, melyeket az elvégzett vizsgálatok (ismételt hasi UH, torokváladék tenyésztés, AST, haemocultura, hepatitisz szerológia, postinfekciós szerológia, tumormarker vizsgálat, szérum elektroforézis) nem igazoltak.

A klinikai kép, a gyorsan változó bőrtünetek és a jellegzetes lázmenet miatt felmerült Still-betegség lehetősége, ezért serum ferritin, transzferrin, és serum vas szintjeit ellenőriztük. Ferritin értéke extrém magas volt (30489 ng/ml), míg többi labor értéke nem volt kóros. Magas dózisú orális szteroidot kezdtünk, mely mellett arthralgiája megszűnt, láztalanná vált, bőrtünetei regrediáltak, általános állapota rapidan javult. Kétnapi szteroid adás után készült laborban LDH (442 U/l), CRP (41,33 mg/l), ferritin (3859 ng/ml) értékei jelentősen csökkentek. Javult állapotban a beteget emittáltuk.

Ambuláns követése során alacsony dózisú szteroid mellett tartós remisszióban maradt, kontroll laborokban, vizelet üledékben eltérés nem volt. Jelenleg a szteroid elhagyása mellett a beteg tünet- és panaszmentes.

Megbeszélés

A felnőttkori Still-betegség ismeretlen eredetű, ritka gyulladásozós betegség. Prevalenciája retrospectív tanulmányok szerint 0,16/100000/év Franciaországban, 0,4/100000/év Norvégiában, Japánban valamivel magasabb 0,22/100000/év. (2,4,19,23,24) 1897-ben Sir George Frederick Still jelentette az első olyan gyermekkori eseteket, amelyekben a rheumatoid arthritis szisztémás tünetekkel járt. Néhány évvel később

kerültek látótérbe az idősebb korban jelentkező esetek, melyeket ekkor még *Wissler-Fanconi*-szindróma írt le az irodalom, majd 1971-ben *EG Bywaters* használta először a felnőttkori Still-betegség megnevezést (1, 19). Definíció szerint 16 éves kor felett már felnőttkori Still-betegségről beszélhetünk, ugyanakkor meg kell említeni, hogy az enyhébb lefolyású juvenilis formák néha nem kerülnek diagnosztizálásra, illetve a betegség kezelés nélkül is remisszióba kerülhet, majd évek múlva, immár a „felnőtt korban” relapszálódik (2).

A nemek közötti megoszlásban nem mutatkozik különbség. Kor szerint két előfordulási csúcstól ír az irodalom, 15 és 25 év között, valamint 35 és 45 év között (1, 4). Lefolyása során egyetlen akut shub, esetleg évek múlva relapszálódó, és krónikus forma is ismert. Ez utóbbi esetben két altípust figyeltek meg. Míg egyik formában inkább a láz, szisztémás tünetek dominálnak, addig a másik formában az ízületi érintettség kifejezettebb, ezekben az esetekben a betegség az ízületi porcot és a csontfelszínt is érinti, destrálja (1, 2).

Etiológiája máig ismeretlen. Vírusok (*rubeola*, *echovírus* 7, *mumps*, *kanyaró*, *Epstein-Barr vírus*, *cytomagelovírus*, *parainfluenza vírus*, *Parvovírus B-19*, *coxackie*, *HHV6*, *hepatitis B és C vírus*, *influenza A vírus*, *adenovírus*), bakteriális ágensek (*Yersinia enterocolica*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Brucella abortus*, *Borrelia burgdorferi*), illetve genetikai faktorok (*HLA DRB1*1201 és 1501*,

BR25, DR2, DR5) is szerepet játszhatnak a betegség kialakulásában (4, 19).

Az utóbbi években megjelent számos cikk utal az atípusos tünetekkel jelentkező betegség esetén annak paraneoplasziás jellegére. Az esetek döntő többségében solid tumor (emlő- illetve tüdőcarcinoma), vagy haematológiai tumor (elsősorban lymphoma) jelentkezett, ezért a betegek hosszútávú követését javasolják (12, 22).

Patomechanizmusában elsődleges szerepet tulajdonítanak az IL-18-nak, amely a betegség akut shubja alatt kimutathatóan emelkedik. Az IL-18 szerepet játszik az INF- γ , és a TNF- α termelésben, és a Th1 és Th17 sejtek aktivációjában. Feltételezik, hogy az IL-18-nak szerepe van a ferritin szintézisében is (3).

A diagnózis felállításában leginkább elfogadott kritériumrendszert 1992-ben állította fel Yamaguchi, melyet azóta is a legelterjedtebben használnak. Ennek megújítására tettek kísérletet 2002-ben Fautrel és mtsai (1. táblázat). A legszenzitívebbnek (96,2%) és megbízhatóan specifikusnak (92,1%) tartott Yamaguchi féle kritériumok hátránya a nagyszámú egyéb betegség, melyet ki kell zárni, míg a kevésbé szenzitív (80,6%), de sokkal specifikusabb (98,5%) Fautrel kritériumok hátránya a glycosilált ferritin szint mérése, amelyet nem tudunk rutinszerűen mindenhol elvégezni (4, 5, 24).

A betegek magas ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) lázról számolnak be, mely jellegzetesen intermittálóan jelentkezik, egy, vagy kétnapi csúcs-

csal. Erősödő ízületi fájdalom esetleg izomfájdalmak jellemzik, melyek kezdetben általában egy ízületre lokalizáltak. Elsősorban a nagyízületek, főleg a térd, könyök, boka és csukló érintettek, ritkábban a vállak és a kéz kis-ízületei. (4) A lázzal egyidőben jelentkező típusos maculo-papulosus, lazacvörös rash elsősorban a törzsön és a végtagokon figyelhető meg, néha a tenyereket és a talpakat is érinti.

A típusos rash annyira jellegzetes, hogy a major kritériumok között szerepel, azonban az utóbbi években számos közleményben atípusos bőrtünetek is leírásra kerültek. Ilyenek az esetünkben is megfigyelt stabil, kissé urticariform, felszínén esetenként diszkréten hámló, élénk erythemás, maculo-papulosus exanthema, amely elsősorban a mellkas és a hát felső részén, a végtagok distalis részén jelenik meg, gyakran linearis jelleggel (6, 7, 11, 13, 18). Jelentkezhetnek vesiculosus, akár pustulosus, akneiform, a lábszárakon purpuriform tünetek, urticaria is, a szemhéjak ödémája dermatomyositist utánozhat (9, 11, 13).

A típusos bőrtünetek szövettana nem specifikus, enyhe perivascularis histiocytás, lymphocytás beszűrődést látunk a dermis felső rétegében, direkt immunfluorescencia immunglobulin és complement irányában általában negatív (3, 4). A nem típusos, stabil tünetekből vett szövettani mintákban parakeratosis, acanthosis, perivascularisan lymphocytás és eosinophil sejtes beszűrődés alakul ki vasculitis nélkül, a dermis felső rétegében neutrophil és eosinophil sejtes beszűrődés figyelhető

Yamaguchi és mtsai. 1992	Fautrel és mtsai. 2002
Major kritériumok	Major kritériumok
láz:> 39°C, legalább egy hete tartó, intermittáló lázmenettel	láz:> 39°C, intermittáló lázmenet
több, mint két hete tartó arthralgia	arthralgia
típusos rash	átmeneti erythema
fehérvérsejtszám>10000/ μl (>80% neutrophil)	polymorphonuclearis sejtek száma > 80%
	pharyngitis
	glycosilált ferritin $\leq 20\%$
Minor kritériumok	Minor kritériumok
torokfájdalom	maculo-papulosus rash
lymphadenopathia és/vagy splenomegalia és/vagy hepatomegalia	fehérvérsejtszám >10000/ μl
negatív ANA, RF	
emelkedett májfunkciós értékek	
Kizárásos kritériumok:	
fertőzések, malignus alapbetegség, reumatológiai betegség	
diagnózis felállítása 5 kritérium megléte esetén, melyből 2 major kritérium	diagnózis felállítása 4 major, vagy 3 major és 2 minor kritérium esetén

1. táblázat
Still-betegség diagnózisának kritériumai

meg, általában mucin felszaporodás nélkül. (4, 5, 6, 7) Együttes előfordulása leukocytoclastikus vasculitisszel extrém ritka (1).

A láz, arthritis, bőrtünetek mellett nem suppuráló pharyngitis, lymphadenomegalia, splenomegalia, hepatomegalia is jelentkezik, a májfunkciós értékek eleváltak. Ritkábban a pericardium és a pleura érintettségével járó serositis, tüdőinfiltrátumok is kialakulhatnak.

Szövődményeként jelentkezhet reaktív haemophagocytás-szindróma, amely a citotoxikus T-lymphocyták és a természetes ölksejtek kontrollálatlan aktiválódása és funkcionális zavara, illetve a következményes generalizált macrophag aktiváció miatt kialakuló extrém gyulladással társuló, potenciálisan életet veszélyeztető immunszabályozási zavar, akut légzési elégtelenség, myocarditis, pericardialis tamponád, fulmináns hepatitis, shock, thromboticus microangiopathiák, AA amyloidosis (4, 19, 21).

A laboratóriumi paraméterek értékelése során, neutrophil leukocytosist, anaemiát, thrombocytosist, gyorsult süllyedést, emelkedett serum CRP szintet, a már említett emelkedett májfunkciós értékeket, negatív autoimmun panelt és reuma faktort, negatív vírus serológiai teszteket, haemocultúrát, negatív torokváladék tenyésztést láthatunk (2, 4, 17). Sok esetben eltérés jelentkezik az alvadási paraméterekben, akár disseminált intravasculáris coagulatio is kialakulhat (4).

A serum ferritin szintje jelentősen emelkedik (>3000 ng/ml), míg a serum Fe, serum transzferrin és a transzferrin szaturáció értékek nem változnak ezzel párhuzamosan (1, 5). A ferritin egy olyan serum protein, amely szintje a szervezetben zajló gyulladással folyamatosan emelkedik. A felnőttkori Still-betegség akut fázisa alatt a serum ferritin szintje extrém magasra, néha 50000 ng/l fölé emelkedik. A serum érték ötszörös emelkedése 41%-os specificitással, és 80%-os szenzitivitással jelzi a betegséget. Ezzel egyidőben a serum ferritin egy izotípusának a glycosilált ferritinnek (GF) a szintje csökken. Egészséges egyéneknél a GF a serum ferritin 50-80%-t teszi ki, míg a betegség akut szakában 20%-ra csökken, és a remissziók alatt a serum ferritin szinttel ellentétben nem normalizálódik (10, 15, 16). E két érték együttes vizsgálata tovább növeli a diagnosztika szenzitivitását (4, 5).

Számos tanulmány próbált a diagnózis felállításában segítséget jelentő egyéb biomarkereket meghatározni. A serum IL-18, procalcitonin, S-100, serum CD163 markerek szerepe és a diagnosztikus haszna még további vizsgálatokat igényel (15, 16).

Radiológiai eltérések krónikus, ízületet érintő formákban, hosszabb betegség fennállás után a betegek kb. 40%-ban alakulnak ki. Ezek főleg a carpo-metacarpalis, ritkábban a tarso-metatarsalis ízületet érintik. A legsúlyosabb ízületi destrukció általában a térdízületben alakul ki (4, 19).

Differenciáldiagnosztikai szempontból infekciókat, malignus tumorokat, egyéb autoimmun betegségeket kell elsősorban kizárnunk, köztük a hasonló lázmenettel, rekuráló urticariform bőrtünetekkel, ízületi érintettséggel járó, de mindig monoclonalis IgM gammopathiához kapcsolódó Schnitzler-szindróma, illetve a hasonló labor eltérésekkel, nya-

ki lymphadenopathiával, lázzal, hepatomegáliával járó, és a felnőttkori Still-betegséggel néhány esetben együtt jelentkező *Kikuchi*-betegséget (necrotizáló histiocytás lymphadenitis) (3, 8, 20).

A kezelésében alkalmazott terápia részben empirikus, részben kis esetszámú retrospectív vizsgálatokon alapul, kettős vak randomizált vizsgálatok nem állnak rendelkezésünkre, azonban az utóbbi időkben alkalmazott biológiai terápiák jó hatékonyságáról számolnak be. A kezelésben korábban alkalmazott nonszteroid gyulladásgátlók (NSAID), csak a kezdeti szakban javasoltak, főleg tüneti szerként, a betegség lefolyását nem változtatják meg, és a szövődmények megakadályozására nem alkalmasak, ha mégis adásra kerülnek elsősorban magas dózissal (150-250mg/nap) indomethacin alkalmazása javasolt (19). A kezelésben hatásosnak találták a kortikoszteroidokat, megfigyelték, hogy nagyobb dózisok alkalmazása mellett (0,5-1 mg/ttkg) gyorsabb és tartósabb remissziót értek el, mint alacsonyabb dózisok alkalmazása mellett. A hatás már néhány órán, napon belül jelentkezett. A betegeknek azonban kb. 42-45%-ában alakul ki szteroid dependencia, amely főleg a fiatalabb életkorban jelentkező, jelentősen gyorsult süllyedéssel, splenomegáliával járó esetekre jellemző. A hosszútávú szteroid kezelés mellékhatásainak mérséklésére, és főleg krónikus, ízületi érintettséggel járó formákban methotrexate (7,5-17,5mg/hét) kerülhet bevezetésre, mely a szteroid dependens betegek 40-70%-ában volt hatásos. Az emelkedett májfunkciós értékek nem jelentenek abszolút kontraindikációt használatában, ilyenkor szorosabb ellenőrzés javasolt. A cyclosporine-A-t (2,5-5 mg/nap) szintén hatásosnak találták a betegség kezelésében, azonban a betegek rosszabbul tolerálták, mint a methotrexatot. Intravénás immunglobulin (IVIG) adására tett kísérletek is történtek, ezek azonban nem voltak effektívebbek a korábban leírt terápiáknál, kevés mellékhatással jártak, és havi egyszeri infúzió hatásosan kontrollálta a betegséget terhesek esetében, illetve alkalmazása kifejezetten javasolt reaktív haemophagocytás-szindróma esetén (24). A biológiai terápiák közül a TNF- α gátló szerek elsősorban a más terápiákra nem reagáló, főleg ízületi érintettséggel járó krónikus esetekben bizonyultak hatásosnak, bár alkalmazásuk során reaktív haemophagocytás-szindróma fordult elő adalimumab és etanercept kezelés mellett. Hosszútávon a betegek felében hatásvesztés alakult ki. Tartós remissziót csak a betegek 25%-ában lehetett elérni. Az IL-1 β receptor antagonistá hatású Anakinra viszont jól tolerálható, gyors javulást adó terápiás lehetőség, a betegek 50-80%-ában tartós remissziót ér el, habár elhagyása után relapszus előfordult. A napi adagolási séma és a helyi reakciók előfordulása miatt a hosszabb felezési idejű, ezért ritkábban adandó Canakinumabot alkalmaztak fiatalabb betegek esetében, szintén jó hatásfokkal. Az IL-6 antagonistá tocilizumab az előbbiekhöz hasonlóan csökkentette mind az ízületi, mind a szisztémás panaszokat, adása során kevés mellékhatást tapasztaltak (2, 4, 14, 17, 19).

Cikkünkkel szeretnénk felhívni a figyelmet erre a ritka, és sok kihívást tartogató betegségre, melynek diagnosztizálásában kiemelt szerepet kapnak a bőrtünetek, így azok ismerete segít a mielőbbi diagnózis felállításában.

IRODALOM

1. *Nataraja C., Griffiths H.*: Atypical cutaneous manifestations in adult onset Still's disease. *Case Reports in Rheumatology* vol 2016; Article ID 4835147, 4 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4835147>.
2. *Fautrel B.*: Adult-onset Still's disease Orphanet encyclopedia, Janvier 2004; <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-still.pdf>.
3. *Yamamoto T.*: Cutaneous manifestations associated with adult-onset Still's disease: important diagnostic values. *Rheumatol int* (2012) 32, 2233-2237.
4. *Mahroum N., Hussein M., Howard A.*: Diagnosis and classification of adult Still's disease. *Journal of Autoimmunity* (2014) 48-49, 34-37.
5. *Fautrel B., Zing E., Golmard J. L. és mtsai.*: Proposal for a new set of criteria for adult-onset Still' disease. *Medicine (Baltimore)* (2002) 81, 194-200.
6. *Hotta E., Nakai N., Katoh N.*: Persistent pruritic eruptions in adult-onset Still's disease: additional histopathological findings. *Acta Dermatovenerol Croat* (2015) 23 (2), 146-147.
7. *Yoshifuku A., Kawai K., Kanekura T.*: Adult-onset Still disease with peculiar persistent plaques and papules. *Clinical and Experimental Dermatology* (2014) 39, 503-505.
8. *Toribio K. A., Kamino H., Hu S. és mtsai.*: Co-accurance of Kikuchi-Fujimoto's disease and Still's disease: case report and review of previously reported cases. *Clin Rheumatol* (2015) 34, 2147-2153.
9. *Narváez Garcia F. J., Pascual M., López de Recalde M. és mtsai.*: Adult-onset Still's disease with atypical cutaneous manifestations. *Medicine* (2017) 96, 11 (6318).
10. *Gerfaud-Valentin M., Maucort-Boulch D., Hot A. és mtsai.*: Adult-onset Still disease. manifestations, treatment, outcome and prognostic factors in 57 patients. *Medicine* (2014) 93 (2), 91-98.
11. *Kikuchi N., Satoh M., Ohtsuka M. és mtsai.*: Persistent pruritic papules and plaques associated with adult-onset Still's disease: report of six cases. *Jap J Derm* (2014) 41, 407-410.
12. *Sun N. Z., Brezinski E. A., Berliner J. és mtsai.*: Updates in adult-onset Still disease: atypical cutaneous manifestations and associations with delayed malignancy. *J Am Acad Dermatol* (2015) 73, 294-303.
13. *Akkurt Z. M., Bozkurt M., Uçmak D. és mtsai.*: Atypical cutaneous features in adult onset Still's disease. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* (2014) 80, 250-253.
14. *Yoo D. H.*: Treatment of adult onset Still's disease: up to date. *Expert Rev Clin Immunol* (2017) 13 (9), 849-866.
15. *Mitrovic S., Fautrel B.*: New markers for adult-onset Still's disease. *Joint Bone Spine* 2017; DOI: 10.1016/j.jbspin.2017.05.011.
16. *Colafrancesco S., Priori R., Valesini G.*: Presentation and diagnosis of adult-onset Still's disease: the implication of current and emerging marker sin overcoming the diagnostic challenge. *Expert Rev Clin Immunol* (2015) 11, 749-761.
17. *Sfriso P., Priori R., Valesini G. és mtsai.*: Adult-onset Still's disease: an Italian multicentre retrospective observational study of manifestations and treatment in 245 patients. *Clin Rheumatol* (2016) 35, 1683-1689.
18. *Qiao J., Bai J., Fang H.*: Persistent pruritic lesions in adult onset Still' disease. *Am J Med Sci* (2016) 352 (5), 540-541.
19. *Gerfaud-Valentin M., Jamilloux Y., Iwaz J. és mtsai.*: Adult-onset Still's disease. *Autoimmun Rev* (2014) 13, 708-722.
20. *Cozzi A., Papagrigoraki A., Biasi D. és mtsai.*: Cutaneous manifestations of adult-onset Still's disease: a case report and review of literature. *Clin Rheumatol* (2016) 35, 1377-1382.
21. *Zhang Y., Yang Y., Bai Y. és mtsai.*: Clinical characteristics and follow-up analysis of adult-onset Still's disease complicated by hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Clin Rheumatol* (2016) 35, 1145-1151.
22. *Yamaguchi M., Ohta A., Tsunematsu T. és mtsai.*: Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J. Rheumatol* (1992) 19, 424-431.
23. *Magadur-Joly G., Billaud E., Barrier J. H. és mtsai.*: Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France. *Ann Rheum Dis* (1995) 54(7), 587-590.
24. *Wakai K., Ohta A., Tamakoshi A. és mtsai.*: Estimated prevalence and incidence of adult Still's disease: findings by a nationwide epidemiological survey in Japan. *J Epidemiol* (1997) 7, 221-225.

Érkezett: 2017. 11. 02.

Közlésre elfogadva: 2018. 01. 07.