Enfermedad de Still del adulto

Susana Holgado*, Marta Valls** y Alejandro Olivé*

*Médico adjunto de Reumatología. **Médico residente de Reumatología. Sección de Reumatología. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.

La enfermedad de Still del adulto (ESA) es una enfermedad reumática inflamatoria de etiología desconocida que fue descrita por primera vez en el adulto por Eric Bywaters en 1971¹; este autor describió a 14 pacientes mayores de 16 años con manifestaciones clínicas similares a la forma sistémica de la artritis crónica juvenil que había sido individualizada en 1897 por George W. Still. Desde entonces se le conoce con el término de enfermedad de Still del adulto. Hoy día la ESA y la enfermedad de Still del niño se consideran una misma entidad.

Etiología

La patogenia de la enfermedad es desconocida. Las investigaciones realizadas para demostrar una predisposición genética no han dado resultados concluyentes, aunque se describe una mayor frecuencia de antígenos del complejo de histocompatibilidad de clase II: HLA-DR2, DR4, DR7 y Bw35 en estos pacientes²⁻⁴.

El comienzo, a menudo agudo de los síntomas, acompañado de una intensa reacción inflamatoria ha llevado a que algunos autores sugieran a la infección como el agente desencadenante. Se ha aislado el virus de la rubéola en la orina, en el tejido linfático y el líquido sinovial de un paciente con artritis crónica juvenil de inicio sistémico⁵. Wouters et al llevaron a cabo un estudio sistemático de 5 pacientes con enfermedad de Still del adulto y demostraron la infección por ECHO virus-7 en un caso y rubéola en dos⁶. En la mayoría de los trabajos la evidencia de la infección se basa en datos serológicos. Otras infecciones que se han implicado son el citomegalovirus, el virus de Epstein-Barr, el virus de la parotiditis, el virus parainfluenza, algunas bacterias como *Yersinia enterocolitica* y *Mycoplasma pneumoniae*⁵.

Elkon et al⁷ sugirieron que podría ser una vasculitis mediada por inmunocomplejos, aunque éstos sólo

se han aislado en un pequeño número de pacientes. Las biopsias practicadas demuestran un proceso inflamatorio no específico y la presencia de inmuno reactantes en casos aislados.

Se desconoce el papel que representan los cambios hormonales en la etiopatogenia de la enfermedad. Algunos autores sugieren que el embarazo y el puerperio se relacionan con el inicio de la clínica y el incremento de los brotes^{5,8}; otros en cambio, no encuentran relación⁹.

Epidemiología

La prevalencia de la enfermedad en la población caucasiana es de un caso cada 100.000 adultos¹⁰. Afecta con mayor frecuencia a adultos jóvenes entre 16 y 35 años, aunque se describen casos en mayores de 70. La relación varones/mujeres es aproximadamente de 1:1^{10,11}. Los estudios epidemiológicos realizados en la población japonesa han demostrado una prevalencia ligeramente mayor, que se sitúa entre un 0,73 y un 1,47 por 100.000 habitantes. A diferencia de Europa predomina en el sexo femenino¹².

Manifestaciones clínicas

El inicio de los síntomas es agudo. Los pacientes presentan de forma característica fiebre en agujas (> 39 °C) en general, con dos picos diarios de predominio vespertino. La temperatura suele normalizarse entre los picos, aunque persiste elevada en un 21% de los casos⁵.

El exantema del Still es maculopapular asalmonado y evanescente, acompaña a la aguja febril y presenta fenómeno Koebner positivo. Acontece en un 87% de los casos^{5,13}. En un tercio de los pacientes es pruriginoso y puede confundirse con una alergia medicamentosa. Suele afectar a tronco y extremidades y respeta la cara, las palmas y las plantas. También se le conoce como el exantema del "residente" porque aparece por la tarde cuando éste todavía se encuentra en el hospital. La alopecia difusa se presenta en un 8-24% de los casos^{5,13}. La anatomía patológica de las lesiones ha evidenciado infiltrados perivasculares de linfocitos y leucocitos polimorfonucleares sin haber demostrado la presencia de inmunoglobulinas y/o complemento^{5,13}.

La odinofagia fue descrita por primera vez por Bujack et al¹⁴. Se presenta en un 70-92% de los casos^{5,13,15}, en

Correspondencia: Dra. S. Holgado Pérez.
Sección de Reumatología. Hospital Germans Trias i Pujol.
Ctra. del Canyet, s/n. 08916 Badalona.

Manuscrito recibido el 17-10-2000 y aceptado el 23-10-2000.

Rev Esp Reumatol 2001; 28: 32-37

la exploración destaca una faringitis no exudativa con cultivos negativos para gérmenes patógenos.

Todos los pacientes presentan artralgias que suelen exacerbarse durante el pico febril (tabla 1). La artritis afecta a un 94% de los casos^{5,13,15-17} y sigue un patrón poliarticular, simétrico y migratorio, al inicio. Con posterioridad se hace fija. Predomina en rodillas, muñecas, tobillos y pequeñas articulaciones de las manos incluyendo las interfalángicas distales. Se describe, en algunas series, afección de las articulaciones interapofisarias de C2-C3^{1,13}. Los pacientes suelen referir rigidez matutina. La evolución de la artritis determinará el pronóstico de la enfermedad: episodios de sinovitis recurrente o una artritis crónica persistente con disminución del espacio articular y anquilosis. El líquido articular es de tipo inflamatorio, mostrando predominio de polimorfonucleares¹⁶. La biopsia sinovial evidencia una sinovitis crónica con infiltrado de linfocitos, células mononucleares y plasmáticas¹³. Los hallazgos radiológicos son inespecíficos. Al inicio suele existir un aumento de las partes blandas así como una osteopenia periarticular; la disminución del espacio articular y las erosiones aparecen posteriormente¹⁶. La evolución hacia la anquilosis se presenta en un tercio de los casos.

Las mialgias suelen ser generalizadas e invalidantes. Se ha descrito la elevación de las enzimas musculares de forma transitoria^{5,15}. El estudio electromiográfico y las biopsias musculares practicadas no han evidenciado patología. Algunos autores han comunicado algún caso de enfermedad de Still del adulto asociado a polimiositis¹⁸.

Las adenopatías se han descrito en un 44-60% de los casos^{5,15,19}. Suelen ser de consistencia blanda y móviles. La región cervical es la más afectada, seguida de la inguinal, submandibular y supraclavicular. La biopsia, en la mayoría de los casos, es inespecífica: células plasmáticas, infiltrados de linfocitos y polimorfonucleares con signos de hiperplasia reactiva. No obstante, se han descrito casos de linfadenitis necrosante o enfermedad de Kikuchi asociada al Still del adulto^{19,20}. La esplenomegalia se presenta en un 39-52%^{5,13,16} de los pacientes y junto a las linfadenopatías pueden simular la presentación clínica del linfoma, sobre todo en aquellos pacientes con adenopatías intraabdominales y retroperitoneales.

En un 29-42% de los pacientes^{5,13,16} se detecta una hepatomegalia. Las enzimas hepáticas se elevan en un 70% de los casos^{5,16} y su significado es incierto. Los fármacos que se utilizan en el tratamiento son potencialmente hepatotóxicos pero ha quedado demostrado que la afección hepática está relacionada con la propia enfermedad. Las biopsias hepáticas realizadas han evidenciado infiltrados periportales de células mononucleares y neutrófilos, necrosis focal, nódulos hialinos y vacuolización citoplasmática^{5,16,21,22}.

TABLA 1. Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Still del adulto

Manifestaciones clínicas	Series publicadas (%)		
	Pouchot et al ⁵	Ohta et al ¹⁵	Reginato et al ¹³
Artralgias	100	100	-
Artritis	94	-	86
Fiebre > 39 °C	100	100	98
Odinofagia	92	70	48
Exantema	87	97	87
Mialgias	84	56	38
Linfadenopatías	74	69	44
Esplenomegalia	55	65	39
Hepatomegalia	44	48	29
Pleuritis	53	12	22
Neumonitis	27	6	9
Pericarditis	37	10	24
Afección renal	-	16	2

El dolor abdominal se presenta en un 9-50% de los casos^{5,13,16}. Suele ser difuso y no muy intenso. En alguna serie se han descrito casos de dolor abdominal persistente con signos de distensión del intestino delgado y niveles hidroaéreos en las radiografías que en algún paciente puede remedar la clínica de un abdomen agudo^{14,23,24}. También se ha comunicado algún caso de pancreatitis y de peritonitis serofibrinosa aséptica⁵.

La presencia de infiltrados pulmonares se ha descrito en un 9-25%^{5,13,16,25} de los pacientes. En ocasiones se acompañan de derrame pleural^{5,13}. Se localizan tanto en lóbulos superiores como en los inferiores y suelen ser fugaces²⁵. Coinciden con las exacerbaciones y remiten con el tratamiento de la enfermedad. Las pocas biopsias que se han realizado han revelado una neumonitis intersticial^{5,13}. En alguna publicación se ha descrito algún caso de distrés respiratorio o bien algún paciente que ha evolucionado a enfermedad pulmonar restrictiva crónica^{13,25}.

La pericarditis se presenta en un 24-30% de los casos^{5,13}. En alguna ocasión se acompaña de derrame pericárdico moderado. Existen casos publicados de taponamiento pericárdico tanto en la forma infantil como en la del adulto^{5,26,27}. Las biopsias de pericardio realizada evidencian cambios inespecíficos.

La miocarditis se describe con menor frecuencia que en la forma infantil. Puede ser la responsable de arritmias y en algunos casos de fallo cardíaco²⁸. Las biopsias practicadas describen la presencia de infiltrados de células mononucleares y fibroblastos. Un 7% de los pacientes pueden manifestar clínica neurológica de forma transitoria. Se describen parestias o parálisis de los pares III, VII u VIII, neuropatías periféricas sensitivas, clínica de afectación piramidal, convulsiones, meningoencefalitis, mielitis o vasculitis cerebral^{5,13,29-31}.

La afección ocular descrita con mayor frecuencia es el síndrome seco^{19,32}, otros autores han descrito ca-

sos de iritis^{29,32}, conjuntivitis¹, cataratas subcapsulares¹³, exudados retinianos⁵, seudotumor orbitario¹³, panofalmitis¹⁴ y tenosinovitis del oblicuo superior o síndrome de Brown.

Los pacientes con enfermedad de Still del adulto pueden presentar alteraciones en el sedimento urinario. La proteinuria, coincidiendo con los picos febriles, es el hallazgo más frecuente^{13,33}. En alguna ocasión se acompaña de microhematuria.

La coagulación intravascular diseminada y la púrpura trombótica trombocitopénica son complicaciones descritas en los pacientes con ESA y tratamiento con salicatos⁵. Ha sido comunicado algún caso de aplasia pura de la serie roja²¹.

Laboratorio

Un 80-90% de los pacientes con enfermedad de Still presentan una anemia normocítica y normocroma de trastorno crónico y una leucocitosis marcada con neutrofilia^{5,13,16}. En alguna ocasión se ha descrito una disminución rápida de las cifras de hemoglobina en pacientes con episodios de fiebre no controlada^{13,14}. La hemólisis sólo se ha demostrado en algún caso¹⁴. La trombocitosis con cifras de plaquetas superiores a 400.000/ μ l es frecuente y se correlaciona con la actividad de la enfermedad e incluso puede ser el prelude de una exacerbación⁵⁻¹⁵. Se han descrito excepcionalmente casos de pancitopenia y agranulocitosis en pacientes de curso fulminante y ominoso¹⁵. Los pacientes pueden presentar en raras ocasiones alteraciones de la coagulación que remedan a una coagulación intravascular diseminada. Con frecuencia se relaciona con una hepatopatía o cifras bajas de albúmina en pacientes en tratamiento con aspirina o en otras ocasiones acontece de forma espontánea¹⁵. Los reactantes de fase aguda están elevados en el 100% de los pacientes^{5,15}. El factor reumatoide y los anticuerpos antinucleares suelen ser negativos de forma sistemática o presentar títulos bajos y transitorios¹⁵. Algunos autores han descrito elevaciones de las inmunoglobulinas en especial de la IgG e IgA⁵. Las enzimas hepáticas se elevan en un 70% de los pacientes^{5,16}. En los pacientes con enfermedad de Still tanto en la forma infantil como en la del adulto es característico encontrar valores de ferritina plasmática por encima de 1.000 μ g/l en la fase aguda que suelen retornar a la normalidad coincidiendo con el inicio del tratamiento y la mejoría clínica, elevándose de nuevo en las recurrencias febriles^{16,34-39}. La ferritina plasmática constituye la principal proteína de almacenamiento del hierro en los tejidos y puede elevarse de forma inespecífica en diversas enfermedades infecciosas o inflamatorias como una proteína de fase aguda. No obstante, los valores tan elevados (valores superiores a 1.000 μ g/l) que presentan los pacientes son muy característicos de la enfermedad de Still. Algún autor ha

sugerido que el daño hepático o la hiperactividad de los histiocitos podrían estar implicados en dicha alteración⁴⁰.

Radiología

La afección articular no parece correlacionarse con las manifestaciones sistémicas de la enfermedad⁴¹. Los pacientes que evolucionan hacia una artritis crónica destructiva presentan hallazgos radiográficos que suelen manifestarse a partir del sexto mes de iniciada la clínica⁴². Son en la mayoría de casos inespecíficos como: el aumento de partes blandas, la osteopenia periarticular o la disminución del espacio articular^{5,41,42}. Con la evolución de la enfermedad aparecen erosiones, en la mayoría de los casos de pequeño tamaño pero con gran tendencia a la anquilosis^{41,42}. Bywaters, en su primera descripción, ya observó la limitación y anquilosis de las articulaciones del carpo¹. Con posterioridad, otros autores han descrito de forma característica la afección de las articulaciones carpometacarpianas e intercarpianas respetando de forma relativa la articulación radiocarpiana^{5,41,42}. Otras articulaciones implicadas son las metacarpofalángicas, las interfalángicas proximales y en alguna ocasión las interfalángicas distales, la cadera, la rodilla, el tobillo, el tarso o las articulaciones interapofisarias de la columna cervical^{5,13,32,41}. En alguna serie se han descrito erosiones y esclerosis de las articulaciones sacroilíacas⁵ o calcificaciones periarticulares^{13,24}.

Evolución

Los seguimientos cortos de las series publicadas hacen que el pronóstico de la enfermedad continúe siendo incierto. Aproximadamente un 30-50% de los pacientes presentan un curso crónico, en general como una artritis crónica destructiva^{5,15}. Un 34% de los enfermos siguen un curso monocíclico y un 24% policíclico³². Los brotes suelen ser de menor duración e intensidad que el episodio inicial. Algunos autores han identificado como factores de mal pronóstico la presencia de poliartitis en fases iniciales, la afección de articulaciones rizomiélicas y el requerimiento de glucocorticoides durante más de 2 años^{15,32} y como factores de buen pronóstico la ausencia de exantema¹⁵. No existen marcadores de laboratorio que nos ayuden a predecir el curso de la enfermedad de Still del adulto si bien, existe alguna publicación que ha asociado la presencia del HLA B 35 con cursos monocíclicos o policíclicos⁴ y el HLA DR 6 con la afección rizomiélica³, resultados que no se han confirmado posteriormente⁵. La evolución de la enfermedad está determinada por el curso de la artritis. Un 80% de los pacientes se sitúan en clases funcionales I y II^{43,44}. Los pacientes con afección poliarticular o curso crónico pueden evolucionar hacia clases funcionales III o IV. La mitad de

TABLA 2. Criterios de clasificación de Yamaguchi et al. Deben cumplir cinco o más criterios incluyendo dos de los mayores

Criterios mayores	Criterios menores
Fiebre > 39 °C	Odinofagia
Artralgias > 2 semanas	Linfadenopatías y/o esplenomegalia
Leucocitos > 10 × 10 ⁹ /l	Alteración de la función hepática
	Factor reumatoide < 1/80
	Anticuerpos antinucleares < 1/100

los enfermos requieren tratamiento con fármacos de segunda línea a los 10 años del diagnóstico y un tercio continúa con corticoides⁴⁴. La supervivencia a los 5 años es del 90%. La amiloidosis es, junto a la infección, la causa de muerte más frecuente en estos pacientes. Otras causas descritas son la coagulación intravascular diseminada asociada al tratamiento con salicilatos, la púrpura trombótica trombocitopénica, la pericarditis constrictiva y el taponamiento pericárdico.

Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad de Still del adulto resulta en muchas ocasiones arduo puesto que es de exclusión. En el diagnóstico diferencial deberán incluirse las vasculitis, las enfermedades del tejido conectivo, las neoplasias hematológicas y las enfermedades granulomatosas. Numerosos autores han comunicado infecciones que pueden simular la clínica de la enfermedad de Still, aunque en algunos casos parecen actuar como agente desencadenante⁴⁵⁻⁴⁷. Se han propuesto numerosos criterios de clasificación para su diagnóstico, la mayoría de ellos clínicos. Los más utilizados son los de Yamaguchi et al (tabla 2) con una sensibilidad del 93%, seguidos de los de Calabro et al, Cush et al, Kahn y Reginato^{48,49}. La crítica que podría realizarse es que estos criterios no incluyen la ferritina, ni tampoco especifican si la infección es un criterio de exclusión. La unificación de criterios es necesaria para poder comparar los resultados de las diferentes series.

Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad de Still del adulto no está bien establecido, en general se utilizan los salicilatos o glucocorticoides. La opción de uno u otro dependerá de la gravedad de la enfermedad. Un 20-25% de los pacientes responden al tratamiento con salicilatos a dosis de 3-4 g/día por vía oral, por lo que debe ser el primer escalón terapéutico^{5,13,16}. Con frecuencia es necesario asociar otro antiinflamatorio no esteroide; el más utilizado es la indometacina a dosis de 100-150 mg/día por vía oral⁵⁰. La hepatotoxicidad y la coagulación intravascular diseminada pueden ser complicaciones graves de este tratamiento^{5,13}, aunque en aquellos

pacientes con alteración de la biología hepática previa al tratamiento, ésta no excluye la utilización de antiinflamatorios no esteroideos como primera alternativa terapéutica. En aquellos casos con afectación sistémica grave y posibilidad de fallo multiorgánico se utilizan los glucocorticoides, prednisona de 0,5 a 1 mg/kg/día por vía oral. Este tratamiento representa un 50-70% de los casos según las series publicadas^{5,13,32}. La mitad de los pacientes presenta un nuevo brote al retirar los glucocorticoides que suele ser de menor intensidad y responde al tratamiento realizado de forma previa. Las formas crónicas requieren prednisona a dosis de 5-20 mg/día por vía oral para el control de la artritis. Las sales de oro, la D-penicilamina, la salazopirina y la hidroxicloroquina son fármacos de segunda línea utilizados en las formas crónicas^{5,51}.

Actualmente se han introducido otros tratamientos como los inmunodepresores para el control de las manifestaciones sistémicas y complicaciones de la enfermedad de Still o como fármacos ahorradores de glucocorticoides. Entre ellos cabe destacar el uso del metotrexato, la ciclosporina A, la ciclofosfamida o la azatioprina. El metotrexato a dosis de 5-20 mg/semanales ha sido utilizado eficazmente tanto en el tratamiento de las manifestaciones articulares como extraarticulares y parece ser la alternativa más atractiva para aquellos pacientes con enfermedad activa a pesar del tratamiento con glucocorticoides o en los que requieren dosis altas⁵⁰⁻⁵³. La ciclosporina A se ha utilizado en las formas sistémicas de la artritis crónica juvenil y en alguna serie pequeña de pacientes con enfermedad de Still del adulto⁵⁴. La dosis no está bien establecida y se suelen utilizar las mismas que en otros reumatismos, de 2 a 5 mg/kg/día. El tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas, que ha sido ensayado en niños con artritis crónica juvenil, ha demostrado un débil beneficio⁵⁵. No se conoce si alguno de estos fármacos es capaz de reducir el riesgo de aparición de nuevos brotes, o evita la evolución de la artritis hacia la anquilosis; se requieren ensayos controlados a largo plazo para valorarlos.

Enfermedad de Still del adulto y embarazo

La experiencia publicada sobre enfermedad de Still durante el embarazo se limita a pacientes aisladas, por lo que no es posible extraer grandes conclusiones. No obstante, la evolución de la enfermedad no parece ser dependiente de la gestación⁹. Han sido publicados casos de enfermedad de Still que se han iniciado durante el embarazo, tras el parto o incluso después de un aborto^{7,8,16}. La frecuencia de los brotes no parece estar aumentada durante el embarazo⁹. Respecto al tratamiento, la actitud generalizada es sustituir la aspirina por glucocorticoides durante la gestación por ser una medicación más

segura para el feto y la madre⁹. En cuanto a la influencia que ejerce la enfermedad de Still en el embarazo, en la mayoría de los casos publicados la duración de la gestación se encontraba en los límites normales⁹. No se han comunicado casos de retardo intrauterino pero sí se ha descrito algún aborto, partos prematuros y muerte del feto en una paciente con enfermedad de Still activa no controlada^{8,9}.

Enfermedad de Still del adulto y trasplante

El trasplante de progenitores de células hematopoyéticas es un tratamiento novedoso que se está ensayando en la actualidad en diversas enfermedades reumáticas. Se ha publicado un caso de trasplante de progenitores en un paciente con una forma crónica de ESA que se mantenía activa a pesar del tratamiento con corticoides, metotrexato y ciclosporina. La remisión parcial persistió durante un año⁵⁶. Deberemos esperar a próximas publicaciones para extraer conclusiones.

Enfermedad de Still del adulto y amiloidosis

La amiloidosis es una complicación infrecuente en la evolución de la ESA. Su incidencia es desconocida. El tiempo de evolución de la enfermedad en los casos descritos varía entre 4 y 35 años³². Se presenta como un síndrome nefrótico y parece ser que se relaciona con aquellos casos con evolución más agresiva^{7,57-59}. En la mayoría de los casos publicados el tratamiento se basa en dosis altas de glucocorticoides y colchicina que en algunos casos ha evitado la evolución hacia insuficiencia renal⁵⁹⁻⁶².

Enfermedad de Still del adulto y coxitis

La afección de la articulación coxofemoral se ha descrito con mayor frecuencia en las series europeas que en las japonesas⁴¹. La destrucción de esta articulación es una complicación grave e irreversible que en la mayoría de los casos requiere la colocación de una prótesis total⁶³.

Enfermedad de Still del adulto de inicio fulminante

Los pacientes con ESA pueden presentar manifestaciones sistémicas graves que requieren un tratamiento precoz y agresivo. Algunos autores han ensayado tratamientos con bolos de 1 g de glucocorticoides por vía intravenosa en pacientes con una coagulación intravascular diseminada, neumonitis con insuficiencia respiratoria, convulsiones o un síndrome hemofagocítico agudo asociado a pancitopenia que no han respondido a las dosis convencionales de glucocorticoides⁶⁴.

Bibliografía

1. Bywaters EGL. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 1971; 30: 121-32.
2. Miller ML, Aaron S, Jackson J, Fraser P, Cairns LI, Hoch S. HLA gene frequencies in children and adults with systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 146-50.
3. Wouters JM, Reekers P, Van de Putte L. Adult-Onset Still's disease. Disease course and HLA associations. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 415-8.
4. Terkeltaub R, Esdaile JM, Décaire E, Harth M, Lister J, La-pointe N. HLA-Bw35 and prognosis in adult Still's disease. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 1469-72.
5. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, Carette S, Décaire F, Salusinsky-Sternbach M et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70: 118-36.
6. Wouters JMGW, Van der Veen J, Van de Putte LBA, De Rooij DJRAM. Adult onset Still's disease and viral infection. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 764-7.
7. Elkou KB, Hughes GRV, Bywaters EGL. Adult-onset Still's disease. Twenty-year follow-up and further studies of patients with active disease. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 647-54.
8. De Miguel E, Cuesta M, Martín-Mola E, Gijón-Baños J. Adult Still's disease and pregnancy. *J Rheumatol* 1992; 19: 498.
9. Le Löt X, Daragon A, Duval C, Thomine E, Lauret P, Humbert G. Adult onset Still's disease and pregnancy. *J Rheumatol* 1993; 20: 1158-61.
10. Van de Putte LBA, Wouters JM. Adult-onset Still's disease. *Baillieres Clin Rheumatol* 1991; 5: 263-75.
11. Magadur-Joly G, Billaud E, Barrier JH, Pennec YL, Masson C, Renou P et al. Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 587-90.
12. Wakai K, Ohta A, Tamakoshi A, Ohno Y, Kawamura T, Aoki R et al. Estimated prevalence and incidence of adult Still's disease: findings by a nation wide epidemiological survey in Japan. *J Epidemiol* 1997; 7: 221-5.
13. Reginato AJ, Schumacher HR, Baker DG Jr, O'Connor CR, Ferreiros J. Adult onset Still's disease: experience in 23 patients and literature review with emphasis on organ failure. *Semin Arthritis Rheum* 1987; 17: 39-57.
14. Bujack JS, Aptekar RG, Decker JL, Wolf SM. Juvenile rheumatoid arthritis presenting in the adult as fever of unknown origin. *Medicine (Baltimore)* 1973; 52: 431-44.
15. Ohta A, Yamaguchi M, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima H, Kashiwagi H et al. Adult Still's disease: a multicenter survey of Japanese patients. *J Rheumatol* 1990; 17: 1058-63.
16. Ohta A, Yamaguchi M, Kaneoka H, Nagayoshi T, Hiida M. Adult Still's disease: review of 228 cases from the literature. *J Rheumatol* 1987; 14: 1139-46.
17. Larson EB. Evolution of a clinical syndrome and diagnosis, treatment, and follow-up of 17 patients. *Medicine (Baltimore)* 1984; 63: 82-91.
18. Barbadillo C, Cuende E, Mazzucchelli R, Mulero J, Andreu-Sánchez JL. Enfermedad de Still del adulto y polimiositis. Una asociación infrecuente. *Med Clin (Barc)* 1992; 99: 382-3.
19. Ohta A, Matsumoto Y, Ohta T, Kaneoka H, Yamaguchi M. Still's disease associated with necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease): report of 3 cases. *J Rheumatol* 1988; 15: 981-3.
20. Lyberatos Cosmas. Two more cases of Still's disease and Kikuchi's. *J Rheumatol* 1990; 17: 568.
21. Janssen HL, Van Laar JM, Van Hoek B, Den Ottolander GJ, Van Krieken JH, Breedveld. Severe hepatitis and pure red cell aplasia in adult Still's disease: good response immunosuppressive therapy. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1639-42.
22. Tesser JRP, Pisko EJ, Hartz JW et al. Chronic liver disease and Still's disease. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 579-82.
23. Pastor-Gómez JM, Navarro M, Gomis M. Enfermedad de Still del adulto. *Med Clin (Barc)* 1983; 81: 366-7.
24. Shinohara T, Hidaka T, Matsuki Y, Suzuki K, Ohsuzu F. Calcinosus cutis and intestinal pseudoobstruction in a patient

- with adult associated with recurrent relapses of disordered coagulopathy. *Intern Med* 1999; 38: 516-20.
25. Cheema GS, Quismorio FP. Pulmonary involvement in adult-onset Still's disease. *Curr Opin Neumol* 1999; 5: 305-9.
 26. Jamieson TW. Adult Still's complicated by cardiac tamponade. *JAMA* 1983; 249: 2065-6.
 27. Falces S, Sadurní J, Kanterewicz E, Moleiro A, Barcons M, Cámara ML. Pericarditis aguda recidivante asociada a enfermedad de Still del adulto tratada con pericardiectomía. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 876-8.
 28. Bank I, Marboe CH, Redberg RF, Jacobs J. Myocarditis in adult Still's disease. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 452-4.
 29. Denault A, Dimopoulos MA, Fitzcharles MA. Meningoencephalitis and peripheral neuropathy complicating adult Still's disease. *J Rheumatol* 1990; 17: 698-700.
 30. Markusse HM, Stolk B, Van der Mey AGL, De Jonge-Bok JM, Heering KJ. Sensorineural hearing loss in adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 600-2.
 31. Pujadas R, Coll R, Argimón J, Jané J. Afección neurológica en la enfermedad de Still del adulto. *Med Clin (Barc)* 1986; 86: 391.
 32. Cush JJ, Medsger TA, Christy WC, Herbert DC, Cooperstein LA. Adult onset Still's disease. Clinical course and outcome. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 186-94.
 33. Esdaile JM, Tannenbaum H, Hawkins D. Adult Still's diseases. *Am J Med* 1980; 68: 825-30.
 34. Akritidis N, Giannakakis I, Giouglis T. Ferritin levels and response to treatment in patients with adult Still's disease. *J Rheumatol* 1996; 23: 201-2.
 35. Olivé A, Juncà J, Tena X. Ferritin and adult Still's disease. *Br J Rheum* 1991; 30: 158.
 36. Sanmartí R, Toribio R, Pañella D, López de Aguilera A. Ferritina sérica en la enfermedad de Still del adulto. *Med Clin (Barc)* 1990; 10; 24: 357-8.
 37. González-Hernández T, Martín Mola E, Fernández Zamorano A, Balsa Criado A, De Miguel Mendieta E. Serum ferritin can be useful for diagnosis in adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 1989; 16: 412-3.
 38. Pelkonen P, Swanljung K, Siimes MA. Ferritinemia as an indicator of systemic disease activity in children with systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75: 64-8.
 39. Ota T, Higashi S, Suzuki H, Eto S. Increased serum ferritin levels in adult Still's disease. *Lancet* 1987; 1: 562.
 40. Van Reeth C, Le Moel G, Lasne Y, Revenant M-C, Agneray J, Kahn MF. Serum ferritin and isoferritins are tools for diagnosis of active adult Still's disease. *J Rheumatol* 1994; 21: 890-4.
 41. Fujii T, Suwa A, Mimori T, Akizuki M. Chronic arthritis and carpo-metacarpal ratio in Japanese patients with adult Still's disease. *J Rheumatol* 1998; 25: 2042-407.
 42. Björkengren AG, Pathria MN, Sartoris DJ, Terkeltaub R, Esdaile JM, Weisman M et al. Carpal alterations in adult-onset Still's disease, juvenile chronic arthritis, and adult-onset rheumatoid arthritis: comparative study. *Radiology* 1987; 165: 545-8.
 43. Holgado S, Olivé A, Casado E, Tena X. Adult onset Still's disease in Catalonia, Spain. *J Rheumatol* 2000; 27: 279-80.
 44. Sampalis JS, Esdaile JM, Medsger TA, Partridge AJ, Yeadon C, Senécal JL et al. A controlled study of the long-term prognosis of adult Still's disease. *Am J Med* 1995; 98: 384-8.
 45. Pouchot J, Oakil H, Debin ML, Vinceneux P. Adult Still's disease associated with acute human parvovirus B19 infection. *Lancet* 1993; 341: 1280-1.
 46. Sridharan S, Mossad S, Hoffman G. Hepatitis A infection mimicking onset Still's disease. *J Rheumatol* 2000; 27: 1792-4.
 47. Escudero F, Len O, Falcó V, Fernández de Sevilla T, Sellas A. Rubeolla infection in adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 493.
 48. Masson C, Le Loet X, Liote F, Dubost JJ, Boissier MC, Perroux-Goumy et al. Comparative study of 6 types of criteria in adult Still's disease. *J Rheumatol* 1996; 23: 495-7.
 49. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1993; 20: 424-30.
 50. Esdaile JM. Adult Still's disease. En: Klippel J, Dieppe F, editores. *Rheumatology*. Londres: Mosby, 1994; 21: 1-7.
 51. Fujii T, Akizuki M, Kameda H, Matsumura M, Hirakata M, Yoshida T et al. Metotrexate treatment in patients with adult onset Still's disease - retrospective study of 13 Japanese cases. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 144-8.
 52. Fautrel B, Borget C, Rozenberg S, Meyer O, Le Loët X, Masson C et al. Corticosteroid sparing effect of low dose metotrexate treatment in adult Still's disease. *J Rheumatol* 1999; 26: 373-8.
 53. Holgado S, Casado E, Olivé A, Tena X. Pronóstico y tratamiento de la enfermedad de Still del adulto. *Med Clin (Barc)* 1999;
 54. Marchesoni A, Ceravolo G, Battafarano N, Rossetti A, Tosi S, Fantini F. Cyclosporin A in the treatment of adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 1997; 24: 1582-6.
 55. Vignes S, Wechsler B. Maladie de Still de l'adulte: traitement par immunoglobulines intraveineuses. *Rev Med Int* 1999; 20 (Supl 4): 419-22.
 56. Lanza F, Dominici M, Govoni M, Moretti S, Campioni D, Corte RL et al. Prolonged remission state of refractory adult onset Still's disease following CD-34 selected autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 1307-10.
 57. Wendling D, Humbert PG, Billerey C, Fest T, Dupond JL. Adult onset Still's disease and related renal amyloidosis. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 257-9.
 58. Harrington TM, Moran JJ, Davis DE. Amyloidosis in adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 1981; 8: 833-6.
 59. Rotés-Querol J, Roselló R, Solé M. Enfermedad de Still del adulto como amiloidosis secundaria a los 11 meses de evolución. *Rev Esp Reumatol* 1984; 11: 51.
 60. Vigneron AM, Kaplan G, Leroux-Robert C, Rene E. Amyloidosis in adult Still's disease. Apropos of 2 cases. *Ann Med Interne (París)* 1986; 137: 406-8.
 61. Cancio L, López L, López de Goicoechea AJ, Pego JM, Lapaza J, Figueroa M. Amiloidosis renal en la enfermedad de Still del adulto. *Rev Esp Reumatol* 1993; 20: 339-41.
 62. Fité J, Gómez Vaquero C, Juanola X, Valverde J. Amiloidosis en la enfermedad de Still del adulto. *Rev Esp Reumatol* 1994; 21: 148.
 63. Kahn MF, Delaire M. Maladie de Still de l'adulte. En: Kahn MF, Peltier AP, editores. *Maladies systémiques*. París: Flammarion Médecine-Sciences, 1982; 7: 197-201.
 64. Khraishi M, Fam AG. Treatment of fulminant adult Still's disease with intravenous pulse methylprednisolone therapy. *J Rheumatol* 1991; 1: 1088-90.