

## Tocilizumab w opornej na leczenie chorobie Stilla u dorosłych – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

*Tocilizumab in refractory adult-onset Still's disease – case report and review of the literature*

Edyta Kasprzyk, Mariusz Puszczewicz, Aleksandra Kołczewska, Honorata Pietrzak-Kaczmarek

Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**Słowa kluczowe:** choroba Stilla u dorosłych, interleukina 6, tocilizumab.

**Key words:** adult-onset Still's disease, interleukin 6, tocilizumab.

### Streszczenie

Choroba Stilla u dorosłych jest rzadko występującą chorobą układową tkanki łącznej, charakteryzującą się wysoką gorączką, zwiewną wysypką, zapaleniem stawów (ryc. 1 i 2), powiększeniem wątroby, śledziony, węzłów chłonnych oraz bólem gardła. Niesteroïdowe leki przeciwzapalne, glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne są powszechnie stosowane w terapii, jednak część pacjentów jest oporna na konwencjonalne leczenie. W pracy przedstawiono przypadek młodej kobiety z ciężkim zapaleniem stawów, opornym na glikokortykosteroidy i metotreksat, a z sukcesem leczonym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym przeciwko receptorowi dla interleukiny 6 (IL-6) – tocilizumabem.

### Summary

Adult-onset Still's disease (AOSD) is an uncommon systemic connective tissue disease, characterized by a typical spiking fever, evanescent rash, arthritis (Fig. 1, 2), hepatosplenomegaly, lymphadenopathy and sore throat. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids and immunosuppressants are commonly used as therapeutic agents for AOSD, but some patients are refractory to these conventional therapies. A case of a young woman with severe polyarthritis, refractory to corticosteroids and methotrexate, but successfully treated with the humanized monoclonal anti IL-6 receptor antibody tocilizumab is presented.

### Wstęp

Choroba Stilla u dorosłych to postać młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, która występuje u osób powyżej 16. roku życia. Należy do rzadkich chorób tkanki łącznej, zachorowalność roczna wynosi 0,1–1,0 na 100 000 osób. Kobiety i mężczyźni chorują równie często, większość zachorowań następuje przed 35. rokiem życia, choć zdarzają się one też u osób starszych.

Choroba typowo przejawia się triadą objawów: wysoką gorączką, zwiewną wysypką, bólem i zapaleniem stawów. Gorączka zwykle przekracza 39°C, ma przebieg septyczny, występuje najczęściej w godzinach wieczornych lub dwukrotnie w ciągu doby, pomiędzy rzutami temperatura jest

prawkładowa. Gorączce towarzyszy zwiewna, plamista lub plamista-grudkowa wysypka o łososiowym zabarwieniu, pojawiająca się na tułowiu i bliższych odcinkach kończyn [1, 2]. Prawie wszyscy chorzy zgłaszają bóle stawów i mięśni, a u ok. 70% dochodzi do zapalenia stawów. Najczęściej zajęte są stawy kolanowe i nadgarstkowe, skokowe, łokciowe, barkowe, biodrowe, śródrečno-paliczkowe, międzypaliczkowe bliższe i dalsze oraz śródstopno-paliczkowe [3, 4]. Charakterystycznym objawem stawowym jest izolowany blok kostny w obrębie stawów nadgarstkowych. Ponadto chorzy zgłaszają zmęczenie, osłabienie i ubytek masy ciała.

Do innych klinicznych objawów należą: ból gardła, powiększenie wątroby, śledziony, węzłów chłonnych, bóle

---

### Adres do korespondencji:

lek. Edyta Kasprzyk, Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, ul. 28 Czerwca 1956 r. 135/147, 61-544 Poznań, tel./faks +48 61 831 03 17, e-mail: edyta30@poczta.onet.eu

**Praca wpłynęła:** 29.12.2011 r.

brzucha, wysięk w jamie opłucnej i osierdziu. Niezwykle rzadko w przebiegu choroby mogą wystąpić: jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, neuropatia obwodowa, podostre kłębuszkowe i śródmiąższowe zapalenie nerek, rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe oraz amyloidoza.

Do odchyień w wynikach badań laboratoryjnych należą: wzrost wartości OB, zwiększone stężenie białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP), leukocytoza z przewagą granulocytów obojętnochłonnych, niedokrwistość hipochromiczna, nadpłytkowość, hipalbuminemia i wzrost aktywności enzymów wątrobowych. W ostrej fazie choroby u większości chorych występuje duże stężenie ferrytyny (> 4000 µg/l), a jej frakcja glikozylowana jest obniżona < 20%. W większości przypadków czynnik reumatoidalny i przeciwciała przeciwjądrowe są nieobecne [3, 4].

Nie ma testów diagnostycznych potwierdzających chorobę Still'a u dorosłych. Rozpoznanie jest ustalane na podstawie obrazu klinicznego, po wykluczeniu chorób infekcyjnych, nowotworowych i innych układowych chorób tkanki łącznej. Do rozpoznania choroby najczęściej stosuje się kryteria zaproponowane przez Yamaguchiego [5].

## Opis przypadku

U 35-letniej pacjentki, z zawodu sprzedawcy, pierwsze objawy choroby w postaci zwiewnej wysypki na tułowiu i bliższych odcinkach kończyn wystąpiły w 2006 r. Następnie pojawił się ból lewego stawu kolanowego. Jesienią 2008 r. wystąpiła wysoka gorączka (temperatura sięgała 40°C), trwająca 4 tygodnie, której towarzyszyły zmiany grudkowo-plamiste na tułowiu, bliższych odcinkach kończyn górnych i dolnych oraz na twarzy, osłabienie, nasilone bóle i obrzęki stawów kolanowych, skokowych, nadgarstkowych i rąk, ból gardła i powiększenie węzłów chłonnych szyi. Początkowo pacjentka leczona była ambulatoryjnie antybiotykami, co nie przyniosło poprawy. W październiku 2008 r. kobieta została skierowana na oddział chorób wewnętrznych. Przy przyjęciu w badaniu przedmiotowym zaobserwowano symetryczne obrzęki i bolesność stawów nadgarstkowych, kolanowych, skokowych i drobnych stawów rąk oraz wysypkę pojawiającą się głównie wieczorami na tułowiu i bliższych odcinkach kończyn. W wynikach badań laboratoryjnych stwierdzono: E – 4,2 T/l; L – 16,4 G/l; HGB – 6,9 g/dobę; HCT – 0,346; PLT – 365 G/l; OB – 96 mm/h; CRP – 195,9 mg/l; ferrytyna – 140 ng/ml (norma 10–120 ng/ml). W badaniu echokardiograficznym serca uwidoczono ślad płynu w worku osierdziowym. U pacjentki wykonano badania wykluczające obecność ognisk zapalnych: badanie rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej, RTG zatok przynosowych, badanie ultrasonograficzne (USG) brzucha i tarczycy, posiewy krwi i moczu, które nie wykazały zmian chorobowych. Wysłano podejrzenie układowej choroby tkanki łącznej i podano prednizon w dawce 45 mg/dobę.

W listopadzie 2008 r., z powodu braku poprawy klinicznej, pacjentkę przyjęto do Kliniki Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. W badaniu przedmiotowym stwierdzono wówczas: bladeść powłok skórnych, miernie nasilone zmiany wysypkowe na skórze twarzy i dekoltu, bolesność w stawach nadgarstkowych, kolanowych, skokowych i rąk. Wykonano badania serologiczne i nie odnotowano obecności przeciwciał: przeciwjądrowych, przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych oraz przeciw cyklicznie cytrulinowanemu peptydowi. Badania radiologiczne stawów rąk i stóp nie wykazały zmian (ryc. 1).

Na podstawie badania podmiotowego, przedmiotowego i badań dodatkowych u pacjentki rozpoznano chorobę Still'a, następnie rozpoczęto terapię metotreksatem w dawce 10 mg/tydzień, stopniowo zredukowano dawkę prednizonu do 25 mg/dobę i zalecono dalsze leczenie w poradni reumatologicznej. Pacjentka odczuła zmniejszenie dolegliwości, ustąpiła gorączka i zmiany skórne. W ciągu następnego miesiąca pojawiały się kilkudniowe bóle stawów nadgarstkowych, kolanowych i rąk. We wrześniu 2009 r. dolegliwości się nasiliły, a w badaniach laboratoryjnych stwierdzono leukocytozę (L – 18 G/l) i wzrost parametrów stanu zapalnego: OB – 50 mm/h i CRP – 246 mg/l. Z uwagi na podejrzenie towarzyszącego zakażenia odstawiono metotreksat.

W październiku 2009 r. kobieta ponownie została przyjęta do Kliniki Reumatologii i Chorób Wewnętrznych. Skarżyła się wówczas na nasilone bóle stawów, wysoką gorączkę i osłabienie. W badaniu przedmiotowym stwierdzono wysypkę na skórze twarzy, dekoltu, kończyn górnych, bolesność w stawach ramiennych, nadgarstkowych, rąk, kolanowych i skokowych, obrzęk stawów kolanowego lewe-



**Ryc. 1.** Prawidłowy obraz radiologiczny stawów rąk (2008 r.).

**Fig. 1.** Normal radiological view of hands' joints (year 2008).



**Ryc. 2.** Zmiany radiologiczne w obrębie stawów rąk u chorej po dwóch latach trwania choroby.

**Fig. 2.** Radiological changes of hands' joints in patients after two years of disease duration.

go i międzypaliczkowego bliższego drugiego palca ręki lewej. Ocena aktywności choroby: DAS 28 – 6,23, kwestionariusz HAQ – 2,5. W celu wykluczenia choroby rozrostowej pacjentka była konsultowana w Klinice Hematologii. Badania cytologiczne i histopatologiczne rozmazu szpiku nie wykazały odchyśleń od normy. Po przeprowadzonej konsultacji utrzymano dotychczasowe rozpoznanie oraz zdecydowano się na zwiększenie dawki metotreksatu do 22,5 mg/tydzień, a prednizonu do 30 mg/dobę. Pacjentka zgłaszała jednak złe samopoczucie, a silne bóle stawów utrudniały codzienne czynności. Utrzymywały się też wysokie parametry stanu zapalnego.

W sierpniu 2010 r. chora po raz kolejny była hospitalizowana w Klinice Reumatologii i Chorób Wewnętrznych. W badaniu przedmiotowym stwierdzono bolesność i obrzęk stawów barkowych, nadgarstkowych, międzypaliczkowych bliższych i kolanowego lewego. Wyniki badań laboratoryjnych wykazały: L – 16,0 G/l; E – 4,25 T/l; HGB – 10,2 g/dl; HCT – 0,342; PLT – 363 G/l; OB – 70 mm/h; CRP – 94 mg/l. Na zdjęciu radiologicznym wykazano zwężenie szpar stawowych w stawach promieniowo-nadgarstkowych, pojedyncze geody w stawach międzypaliczkowych bliższych, nadżerki w prawym stawie promieniowo-nadgarstkowym (ryc. 2).

Pacjentce podano dożylnie pulsy metyloprednizolonu (3 razy po 500 mg). Z uwagi na wysoką aktywność choroby (DAS 28 – 6,9) i brak poprawy po dotychczasowym leczeniu chorą zakwalifikowano do terapii tocilizumabem. Pacjentka przyjmuje lek od stycznia 2011 r. w dawce 8 mg/kg m.c. Do tego czasu pacjentce 3-krotnie podano lek – w styczniu, marcu i czerwcu. Chora zgłasza poprawę samopoczucia, zmniejszenie dolegliwości bólowych stawów i poprawę ich funkcji. W badaniach laboratoryjnych

stwierdzono: L – 13,2 G/l; E – 4,58 T/l; HGB – 10,2 g/dl; HCT 0,338; PLT – 337 G/l; OB – 38 mm/h; CRP – 32 mg/l. Ocena aktywności choroby: wg DAS 28 – 4,0, a wg kwestionariusza HAQ – 1,4. Pacjentka zgłasza jednak większą częstość występowania infekcji dróg oddechowych oraz nasilenie zmian skórnych o charakterze trądziku różowatego w ciągu ostatnich miesięcy. Z tych powodów podania leku odbywały się rzadziej niż co 4 tygodnie. Obecnie chora jest pod stałą kontrolą Kliniki Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

## Omówienie

Choroba Stilla u 30% pacjentów ma postać jednofazową – objawy utrzymują się do roku i całkowicie ustępują. U dalszych 30% występuje postać nawracająca, z co najmniej 2 rzutami choroby, pomiędzy którymi chory jest w remisji. Nawrót choroby może wystąpić nawet po wielu latach i najczęściej przebiega łagodnie. Pozostałe 30% stanowią chorzy z postacią przewlekłą – choroba jest ciągle aktywna, dominują objawy ze strony stawów, tak jak u opisanej pacjentki. Dobrym czynnikiem prognostycznym jest wystąpienie tylko objawów ogólnoustrojowych. Zająęcie licznych stawów, w tym dużych stawów, już na początku choroby wiąże się ze złym rokowaniem i przejściem choroby w stan przewlekły [3, 4].

Leczenie choroby Stilla rozpoczyna się od podania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), które w monoterapii są skuteczne u 7–15% pacjentów. Poprawa kliniczna jest dobrym czynnikiem prognostycznym przebiegu choroby. W przypadku braku efektu klinicznego po zastosowaniu NLPZ podaje się glikokortykosteroidy (GKS), które pozwalają kontrolować objawy choroby u ok. 76% pacjentów. Ich działanie polega na zmniejszeniu aktywności choroby, m.in. na hamowaniu zapalenia w obrębie błony maziowej. Terapii z zastosowaniem GKS wymaga 57% pacjentów z postacią jednofazową, 67% z postacią nawracającą i 77% z postacią przewlekłą [1, 3]. Stosowany jest prednizon w dawce 0,5–1,0 mg/kg m.c. na dobę. W przypadku zajęcia narządów wewnętrznych oraz wystąpienia objawów zagrażających życiu podaje się dożylnie pulsy metyloprednizolonu. U chorych, u których nie uzyskano poprawy, należy rozważyć podanie leków modyfikujących proces choroby. Najczęściej stosowane są: metotreksat, cyklosporyna A, poliklonalne immunoglobuliny *i.v.* oraz leki biologiczne: inhibitory czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  (*tumour necrosis factor  $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ) i leki neutralizujące IL-1 (anakinra). Leki modyfikujące powinny być stosowane przynajmniej przez 12 miesięcy w dawkach terapeutycznych, a następnie stopniowo odstawione [1]. W patogenezie choroby ważną rolę odgrywają zaburzenia w produkcji cytokin [6, 7]. Dochodzi do zwiększenia stężenia cytokin produkowanych przez limfocyty Th1, wśród nich IL-2, TNF- $\alpha$ , interferonu  $\alpha$ , które wpływają na

aktywację makrofagów, komórek NK, stymulują limfocyty B do produkcji IgG2a. Czynniki martwicy nowotworów  $\alpha$  poprzez IL-1 stymulują produkcję IL-6. W ostrej fazie choroby obserwuje się także duże stężenie we krwi IL-18, która inicjuje reakcję kaskadową cytokin zapalnych w chorobie Stilli. Interleukiny 1, 6, 18 i TNF- $\alpha$  stymulują produkcję ferrytyny, która występuje we wszystkich tkankach i w surowicy, ale jej szczególnie duże stężenie stwierdza się w układzie siateczkowo-śródbłonkowym. Stężenie ferrytyny w chorobie Stilli jest większe niż w innych chorobach autoimmunologicznych i koreluje z aktywnością choroby: zmniejsza się podczas remisji i może być wskaźnikiem dobrej odpowiedzi na leczenie. Duże stężenie ferrytyny występuje także w innych chorobach, w tym w: nowotworach (np. w raku trzustki), zakażeniach, posocznicy, schorzeniach wątroby – przewlekłym zapaleniu, hemochromatozie, chorobie Gauchera, a także w zespole aktywacji makrofagów.

Uważa się, że jedną z kluczowych ról w chorobie Stilli odgrywa IL-6, która wpływa na wzrost liczby limfocytów T, różnicowanie limfocytów B, T cytotoksycznych i makrofagów, stymuluje hepatocyty do produkcji białek ostrej fazy [7]. Jej zwiększone stężenie odpowiada za wysoką gorączkę, nadpłytkowość, leukocytozę, wzrost parametrów ostrej fazy i resorpcję kości. Stężenie IL-6 we krwi koreluje z aktywnością choroby. Podanie przeciwciała monoklonalnego przeciwko receptorowi dla IL-6 okazało się skutecznym lekiem u chorych opornych na konwencjonalną terapię.

Brakuje dużych badań z randomizacją oceniających rolę tocilizumabu w leczeniu choroby Stilli, a doświadczenia terapeutyczne zdobywane są dzięki retrospektywnym obserwacjom oraz badaniom nielicznych grup pacjentów.

De Brandt i wsp. [8] opisali przypadek 26-letniej chorej, u której – mimo zastosowania kolejno: soli złota, metotreksatu, leflunomidu, talidomidu, etanerceptu, infliksymabu i anakinry – nie udało się uzyskać długotrwałej remisji. Dopiero zastosowanie terapii skojarzonej: tocilizumabu, metotreksatu i GKS pozwoliło zmniejszyć objawy choroby. U chorej w trakcie leczenia doszło do infekcji wirusem cytomegalii, powikłanej zespołem aktywacji makrofagów (*macrophage activation syndrome* – MAS). Pacjentce podano cyklosporynę A i pulsy prednizolonu, co pozwoliło na ustabilizowanie stanu klinicznego. W ciągu następnych 6 tygodni nastąpił nawrót objawów ogólnych i stawowych. Podawanie tocilizumabu zostało wznowione z dobrą odpowiedzią kliniczną i kontynuowane przez 18 miesięcy.

Sumida i wsp. [9] przedstawili przypadek 69-letniej chorej, u której w przebiegu choroby Stilli wystąpiły objawy zakrzepowej plamicy małopłytkowej w postaci małopłytkowości, niedokrwistości hemolitycznej, ostrej niewydolności nerek i zaburzeń neurologicznych. Chora wymagała podania świeżo mrożonego osocza, zastosowania plazmaferezy,

dializoterapii oraz podania wysokich dawek glikokortykosteroidów. Mimo leczenia stan pacjentki się pogorszył, wystąpiła niewydolność oddechowa wymagająca zastosowania wentylacji mechanicznej. Pacjentce podano etanercept w dawce 50 mg/tydzień, uzyskując stopniową poprawę stanu ogólnego, normalizację funkcji nerek, liczby płytek krwi i aktywności enzymów wątrobowych. Stopniowo zredukowano dawkę prednizolonu do 10 mg/dobę, utrzymano stosowanie etanerceptu w dawce 50 mg/tydzień. Jednak po 5 miesiącach terapii ponownie wystąpiła wysoka gorączka, zmiany skórne, duże stężenie ferrytyny oraz wzrost aktywności enzymów wątrobowych. Wówczas zdecydowano o podaniu tocilizumabu. W ciągu miesiąca od podania leku objawy ustąpiły, a parametry biochemiczne się unormowały. Podczas dalszego stosowania tocilizumabu stan pacjentki był stabilny, a w ciągu 6-miesięcznej obserwacji nie doszło do ponownego nawrotu choroby.

Puechal i wsp. [10] przedstawili badanie obejmujące 14 pacjentów z chorobą Stilli u dorosłych oporną na leczenie glikokortykosteroidami, metotreksatem, anakinrą i inhibitorami TNF- $\alpha$ . Chorym podano tocilizumab w dawce 5–8 mg/kg m.c. co 2–4 tygodnie. Po 6 miesiącach ustąpienie objawów ogólnych obserwowano u 86% pacjentów, dobrą odpowiedź na leczenie u 64%, remisję (wg EULAR DAS < 2,6) osiągnęło 57% osób. Zaobserwowano obniżenie o 56% dawki stosowanych glikokortykosteroidów. Trzy osoby nie ukończyły badania: pierwsza z powodu pojawienia się martwiczych zmian skórnych, druga – z powodu bólu w klatce piersiowej podczas podawania leku, a u trzeciej wystąpił nawrót choroby w postaci nasilenia dolegliwości ze strony stawów i zwiększenia stężenia CRP. U większości chorych badanie potwierdziło skuteczność i dobrą tolerancję leku.

Sabnis i wsp. [7] przedstawili przypadek 27-letniego chorego, u którego choroba Stilli przebiegała z objawami neurologicznymi: bólem głowy i zaburzeniami świadomości. U pacjenta rozpoznano jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i zastosowano metyloprednizolon *i.v.* oraz cyklosporynę A. Stan pacjenta się jednak pogarszał, dlatego zdecydowano o podaniu tocilizumabu, co przyniosło szybką poprawę stanu chorego. Pacjent otrzymał następnie dalsze 4 wlewy tocilizumabu, utrzymano podawanie prednizonu w dawce 7,5 mg/dobę i cyklosporyny A w dawce 100 mg/dobę. Po 6 miesiącach, podczas wizyty kontrolnej, pacjent nie zgłaszał żadnych objawów choroby.

Kobayashi i wsp. [11] sugerują natomiast ostrożność w stosowaniu tocilizumabu w ostrej fazie choroby Stilli, ponieważ uważają, że wiąże się to z dużym ryzykiem wystąpienia zespołu MAS. Autorzy ci przedstawiają opis przypadku 57-letniej chorej, u której wystąpiła gorączka, wysypka, bóle stawów, zapalenie gardła i uogólnione powiększenie węzłów chłonnych. Pacjentce podano prednizon w dawce 80 mg/dobę i uzyskano przejściową

poprawę, następnie jednak wysoka gorączka wystąpiła ponownie. Wówczas podano 480 mg tocilizumabu. Użytko szybko poprawę kliniczną, jednak w ciągu następnego dnia powróciła gorączka i bóle stawów, stwierdzono także neutropenię, małopłytkowość, podwyższoną aktywność aminotransferaz i zwiększenie stężenia ferrytyny, co pozwoliło rozpoznać zespół MAS. W leczeniu zastosowano deksametazon *i.v.*, cyklosporynę A, a po ustabilizowaniu stanu pacjentki wznowiono podawanie tocilizumabu. Autorzy uważają, że wystąpienie zespołu MAS było związane z podaniem tocilizumabu w okresie wysokiej aktywności choroby.

Na podstawie cytowanych doniesień można stwierdzić, że tocilizumab jest lekiem z wyboru u pacjentów z oporną na leczenie chorobą Still'a. Już po pierwszych podaniach ustępują objawy ogólne, dochodzi do zahamowania destrukcji stawów i do uzyskania długotrwałej remisji. Zastosowanie leku pozwala obniżyć dawkę stosowanych glikokortykosteroidów. Dodatkowo wykazuje korzystny wpływ na metabolizm kości [12–20].

W przedstawionym przypadku klinicznym również udało się uzyskać dobre wyniki leczenia. Chora wymaga jednak dalszej obserwacji i podania kolejnych dawek leku. Dopiero wówczas będzie można ostatecznie ocenić skuteczność i bezpieczeństwo leczenia tocilizumabem choroby Still'a u dorosłych.

*Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.*

#### Piśmiennictwo

1. Puszczewicz M. Choroba Still'a u dorosłych. Reumatologia. Medical Tribune Polska, Warszawa 2010; 90, 92, 239-243.
2. Puszczewicz M. Choroba Still'a u dorosłych. Medycyna po Dyplomie 2010; 4: 35-39.
3. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult-onset Still's disease. Ann Rheum Dis 2006; 65: 564-572.
4. Eisen A, Amital H. Adult Still disease. In: Diagnostic Criteria in autoimmune diseases. Shoenfeld Y, Cervene R, Gershvin E (ed.). Humana Press, Totowa 2008; 25-29.
5. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. J Rheumatol 1992; 19: 424-430.
6. Bagnari V, Colina M, Ciancio G, et al. Adult-onset Still's disease. Rheumatol Int 2010; 30: 855-862.
7. Sabnis GR, Gokhale YA, Kulkarni UP. Tocilizumab in refractory adult-onset Still's disease with aseptic meningitis – efficacy of interleukin-6 blockade and review of the literature. Semin Arthritis Rheum 2010; 40: 365-368.
8. Thonhofer R, Hiller M, Just H, et al. Treatment of refractory adult-onset Still's disease with tocilizumab: report of two cases and review of the literature. Rheumatol Int 2011; 31: 1653-1656.
9. Sumida K, Ubara Y, Hoshino J, et al. Etanercept-refractory adult-onset Still's disease with thrombotic thrombocytopenic purpura successfully treated with tocilizumab. Clin Rheumatol 2010; 29: 1191-1194.
10. Puéchal X, DeBandt M, Berthelot JM, et al. Tocilizumab in refractory adult Still's disease. Arthritis Care Res (Hoboken) 2011; 63: 155-159.
11. Kobayashi M, Takahashi Y, Yamashita H, et al. Benefit and a possible risk of tocilizumab therapy for adult-onset Still's disease accompanied by macrophage-activation syndrome. Mod Rheumatol 2011; 21: 92-96.
12. Perdan-Pirkmajer K, Praprotnik S, Tomšič M. A case of refractory adult-onset Still's disease successfully controlled with tocilizumab and a review of the literature. Clin Rheumatol 2010; 29: 1465-1467.
13. Rech J, Ronneberger M, Englbrecht M, et al. Successful treatment of adult-onset Still's disease refractory to TNF and IL-1 blockade by IL-6 receptor blockade. Ann Rheum Dis 2011; 70: 390-392.
14. Nakahara H, Mima T, Yoshio-Hoshino N, et al. A case report of a patient with refractory adult-onset Still's disease who was successfully treated with tocilizumab over 6 years. Mod Rheumatol 2008; 19: 69-72.
15. Matsumoto K, Nagashima T, Takatori S, et al. Glucocorticoid and cyclosporine refractory adult onset Still's disease successfully treated with tocilizumab. Clin Rheumatol 2009; 28: 485-487.
16. Lahiri M, Teng GG. A case of refractory adult-onset Still's disease treated with anakinra. Intern J Rheum Dis 2010; 13: 36-41.
17. Kishida D, Okuda Y, Onishi M, et al. Successful tocilizumab treatment in a patient with adult-onset Still's disease complicated by chronic active hepatitis B and amyloid A amyloidosis. Mod Rheumatol 2011; 21: 215-218.
18. Fliciniński J, Praits K, Brzosko M. Choroba Still'a u dorosłych. Reumatologia kliniczna. Wydawnictwo Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego, Szczecin 2010; 79-84.
19. Yoshihiro Y, Sakamoto M, Yokota K, et al. Tocilizumab improved both clinical and laboratory manifestations except for interleukin 18 in a case of multiple drug-resistant adult-onset Still's disease. Intern Med 2011; 50: 1757-1760.
20. Woodrick RS, Ruderman EM. Interleukin-6 inhibition: RA and beyond. Bull NYU Hosp Jt Dis 2011; 69: 225-229.