

4ο ΔΙΑΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ
ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ 2022-24

Νόσος του Still

Λάσκαρη Κατερίνα

Ρευματολόγος
Επιμελήτρια Α', ΑΠΠΚ
ΓΝΑ ΛΑΙΚΟ

08.04.2023

Διάγραμμα παρουσίας

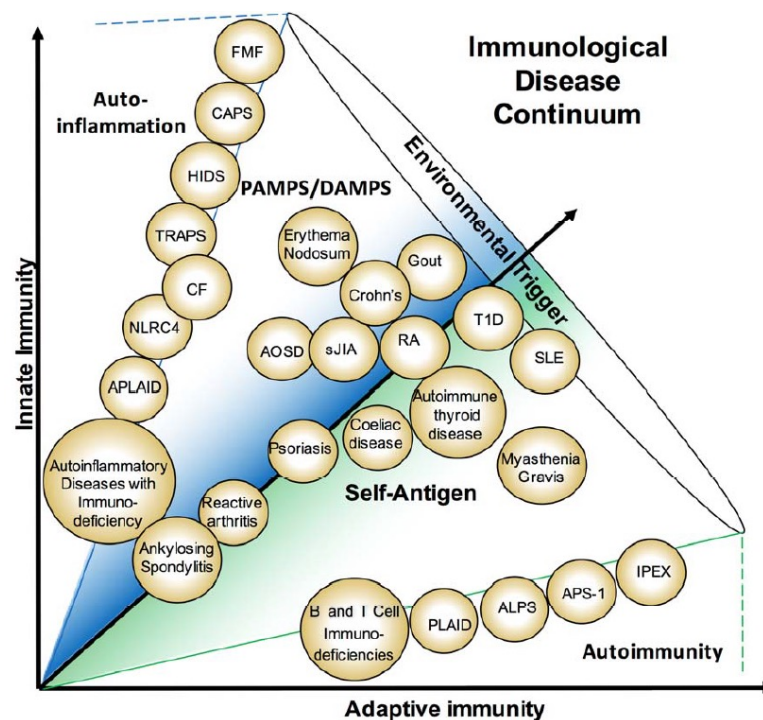
- **Νόσος του Still - Ορισμός**
- Επιδημιολογία
- Παθογένεια
- Κλινικοεργαστηριακές εκδηλώσεις
- Διάγνωση
 - κριτήρια
 - βιοδείκτες
- Μέτρηση ενεργότητας νόσου
- Επιπλοκές
 - σοβαρές επιπλοκές και χρόνιες βλάβες
 - MAS (σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγου)
- Θεραπεία
- Πρόγνωση
 - θνησιμότητα

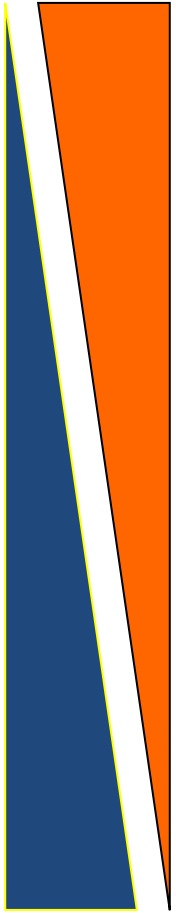
Consensus proposal for taxonomy and definition of the autoinflammatory diseases (AIDs): a Delphi study

Eldad Ben-Chetrit,¹ Marco Gattorno,² Ahmet Gul,³ Daniel L Kastner,⁴
Helen J Lachmann,⁵ Isabelle Touitou,⁶ Nicolino Ruperto,⁷ On behalf of the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the AIDs Delphi study participants

«Οι αυτοφλεγμονώδεις νόσοι είναι κλινικά σύνδρομα που προκαλούνται από βλάβη ή απορρύθμιση της έμφυτης ανοσίας και χαρακτηρίζονται από **υποτροπιάζουσα ή συνεχή φλεγμονή (αυξημένοι δείκτες οξείας φάσης)** και την απουσία ενός **πρωτοπαθούς** παθογενετικού ρόλου της επίκτητης ανοσίας (αυτοαντιδραστικά κύτταρα ή αυτοαντισώματα)»

Ann Rheum Dis. 2018 Nov;77(11):1558-1565





Monogenic autoinflammatory diseases:
FMF, TRAPS, Cryopyrinopathies etc.

Polygenic autoinflammatory diseases:
sJIA, AOSD, inflammatory bowel
diseases etc

Mixed pattern diseases: ankylosing
spondylitis, psoriatic arthritis

Polygenic autoimmune diseases:
ANA+ JIA, RF+ JIA, SLE, organ
specific autoimmune diseases

Monogenic autoimmune diseases:
ALPS, IPEX, APECED

Συστηματική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα (sJIA)



Νόσος του Still με έναρξη στην ενήλικη ζωή (AOJD)

Νόσος του Still

Η παιδική συστηματική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα (sJIA) και η νόσος Still's του ενήλικα (AOJD) αποτελούν συνέχεια της ίδιας νοσολογικής οντότητας

Gene-expression analysis of adult-onset Still's disease and systemic juvenile idiopathic arthritis is consistent with a continuum of a single disease entity

Nirmala *et al. Pediatric Rheumatology* (2015) 13:50

eular

EUROPEAN ALLIANCE
OF ASSOCIATIONS
FOR RHEUMATOLOGY

PRS
PAEDIATRIC
RHEUMATOLOGY
EUROPEAN
ASSOCIATION



EULAR/PRES Recommendation for the Diagnosis and Management of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (sJIA) and Adult-Onset Still's Disease (AOJD)

Διάγραμμα παρουσίας

- Νόσος του Still - Ορισμός
- **Επιδημιολογία**
- Παθογένεια
- Κλινικοεργαστηριακές εκδηλώσεις
- Διάγνωση
 - κριτήρια
 - βιοδείκτες
- Μέτρηση ενεργότητας νόσου
- Επιπλοκές
 - σοβαρές επιπλοκές και χρόνιες βλάβες
 - MAS (σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγου)
- Θεραπεία
- Πρόγνωση
 - θνησιμότητα

Επίπτωση και επιπολασμός της νόσου Still's ενηλίκων

Orphan disease

Publication	Country	Study type	N	Ετήσια επίπτωση/10 ⁵	Επιπολασμός/10 ⁵
Asanuma_2015	Japan	Retrospective	169	NR	3.9
Balci_2015	Turkey	Retrospective	42	0.62	6.77
Wakai_1997	Japan	Retrospective	146	0.22(M), 0.34 (F) *	0.73(M), 1.47 (F) *
Magadur-Joly_1995	France	Retrospective	62	0.16	NR
Συνολικά				0.16 - 0.62	0.73 - 6.77

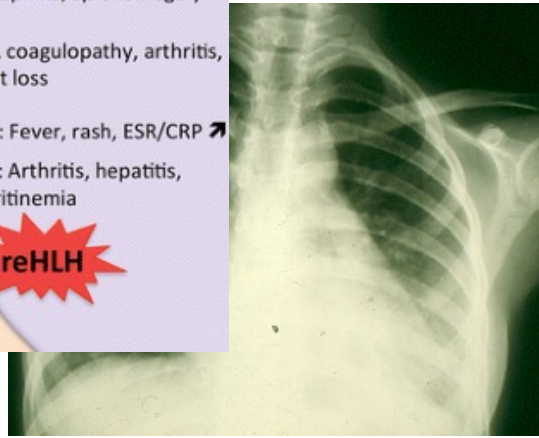
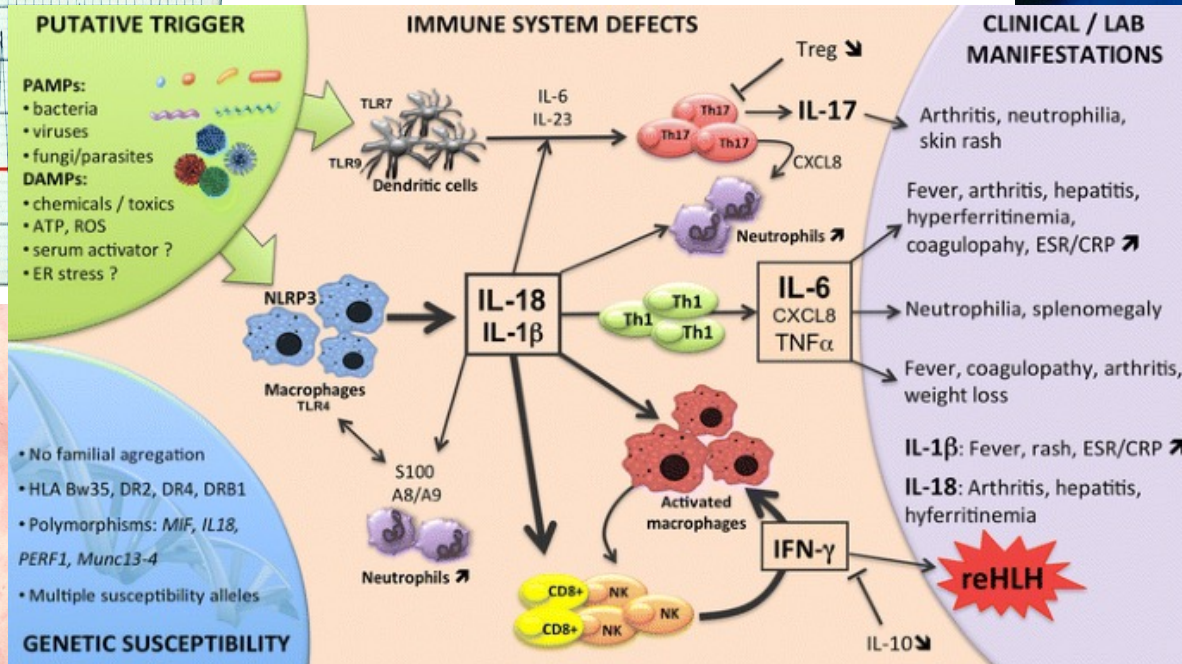
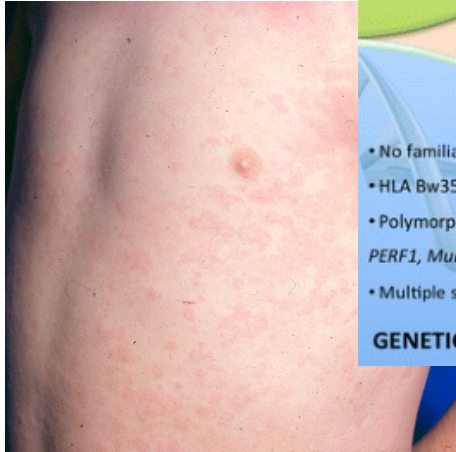
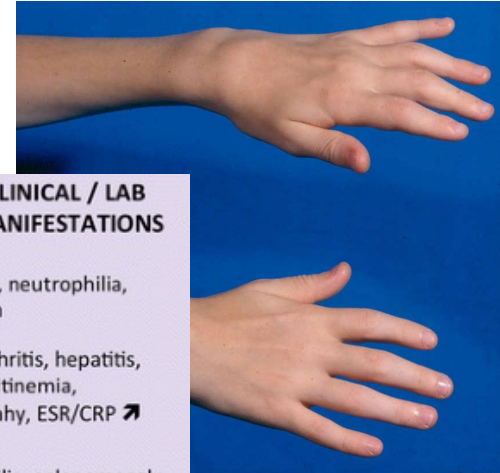
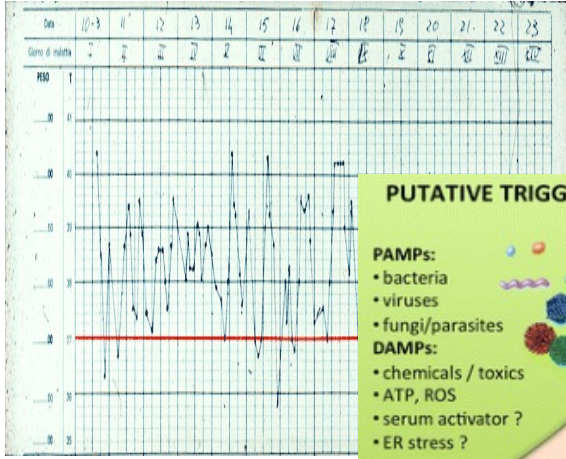
* Γυναίκες προσβάλλονται πιο συχνά από τους άντρες

Συχνότερη έναρξη νόσου σε ηλικία 16-35 έτη

Διάγραμμα παρουσίας

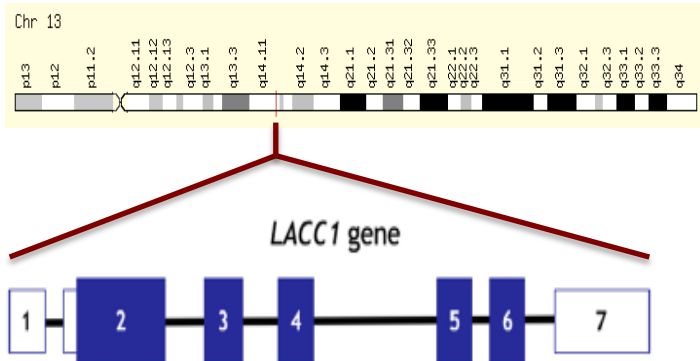
- Νόσος του Still - Ορισμός
- Επιδημιολογία
- **Παθογένεια**
- Κλινικοεργαστηριακές εκδηλώσεις
- Διάγνωση
 - κριτήρια
 - βιοδείκτες
- Μέτρηση ενεργότητας νόσου
- Επιπλοκές
 - σοβαρές επιπλοκές και χρόνιες βλάβες
 - MAS (σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγου)
- Θεραπεία
- Πρόγνωση
 - θνησιμότητα

Pivotal role of IL-1 in Still's disease



New gene locus (LACC1/FAMIN) being identified in sJIA, especially in families with many affected members

Cytogenetic location: 13q14.11

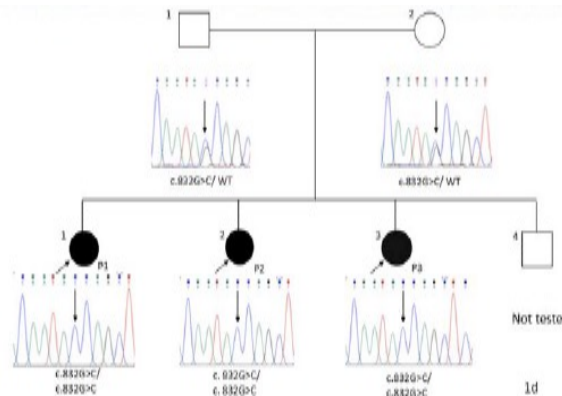


- LACC1 encodes the enzyme laccase domain-containing 1, a member of the blue multicopper oxidoreductases.
- Mutation in this gene has been linked to polyarticular and systemic JIA, Crohn's disease and Behcet's disease.
- Functional studies have shown that LACC1 may be involved in inflammasome activation as well as macrophage autophagy and metabolism.
- An autosomal recessive inheritance has been observed in sJIA.
- Patients usually present with polyarthritis +/- fever, +/- rash, inflammatory response, leucocytosis with increased number of neutrophils, thrombocytosis.

LACC1 gene variants in JIA

- c.T850C p.C284R
- c.827delC
- c.3G>A (p.0)
- c.1240C>T p.(Arg414Ter)
- c.988_990del p.(Ile330del)
- c.1109G>A p.(Cys370Tyr)
- c.128_129delGT (p.Cys43Tyrfs*6)
- c.832G>C; p.(Ala278Pro)

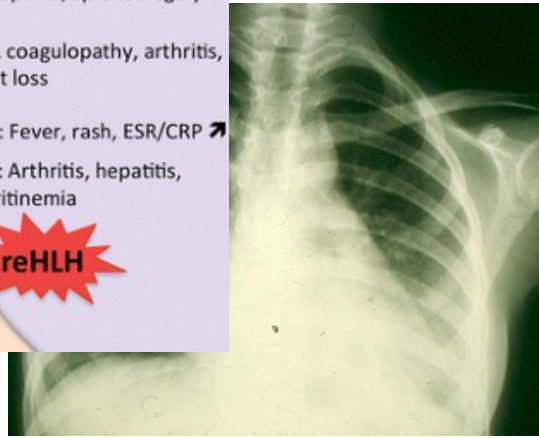
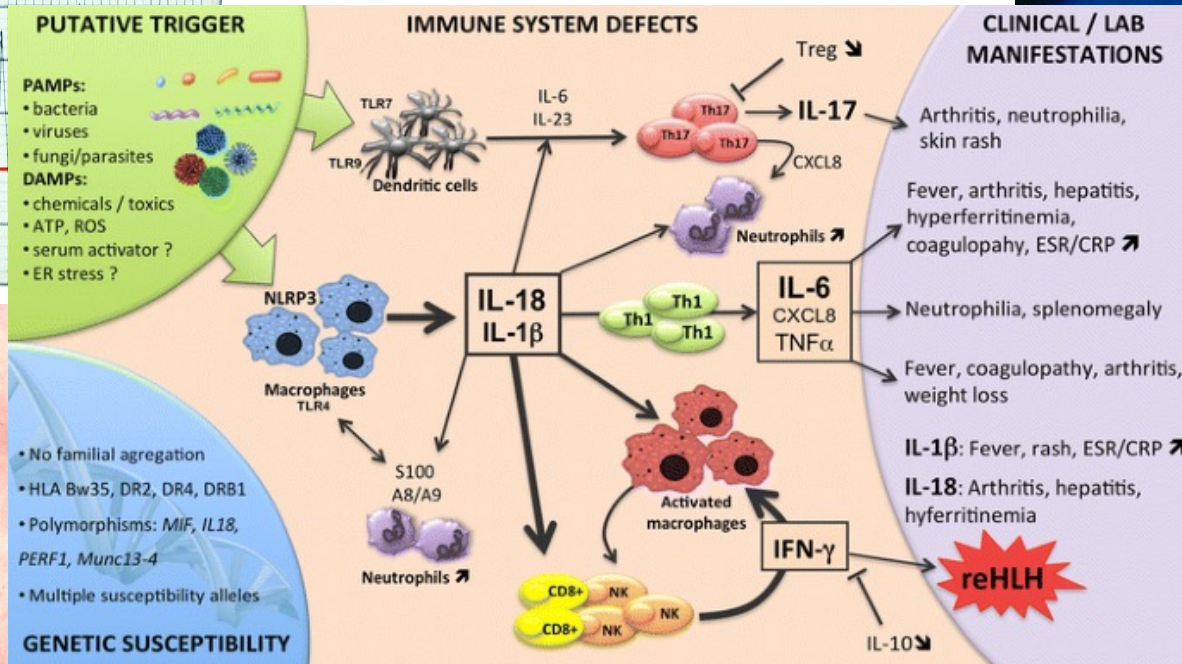
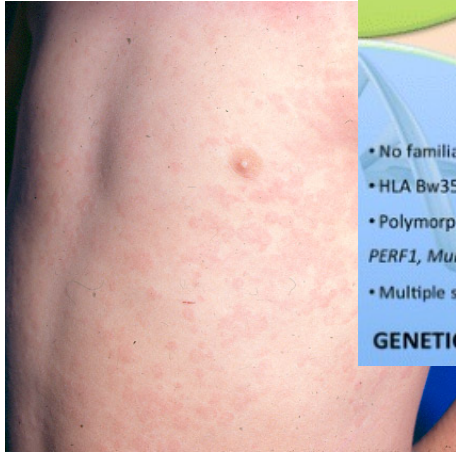
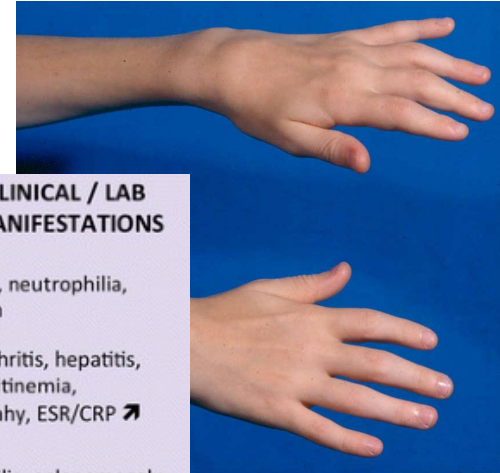
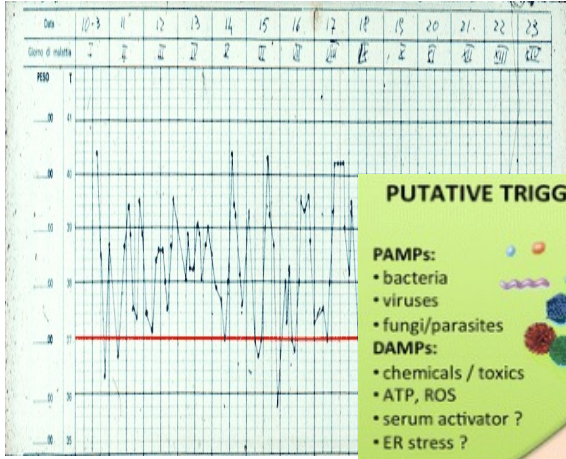
Singh et al. ARD 2019



Wakil et al. A&R 2015

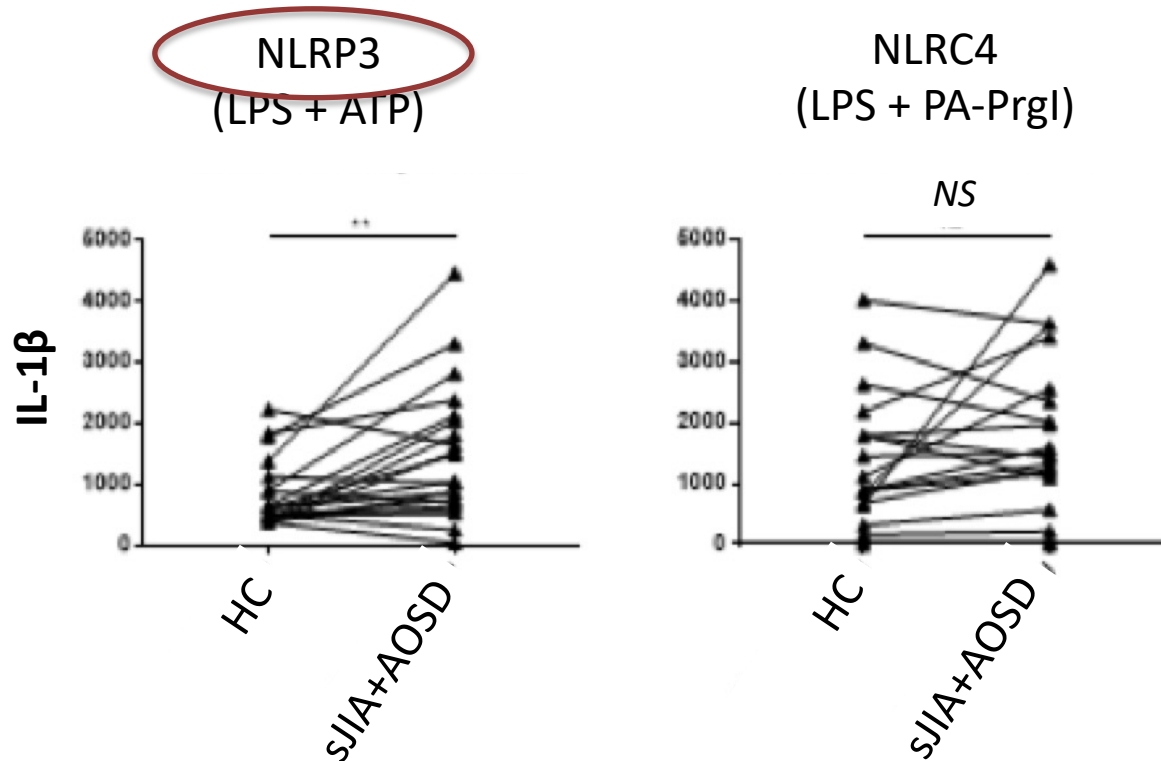


Pivotal role of IL-1 in Still's disease

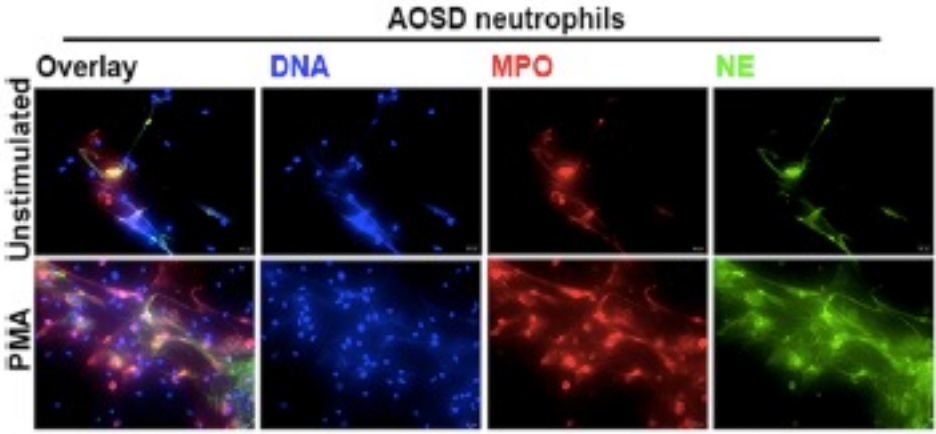
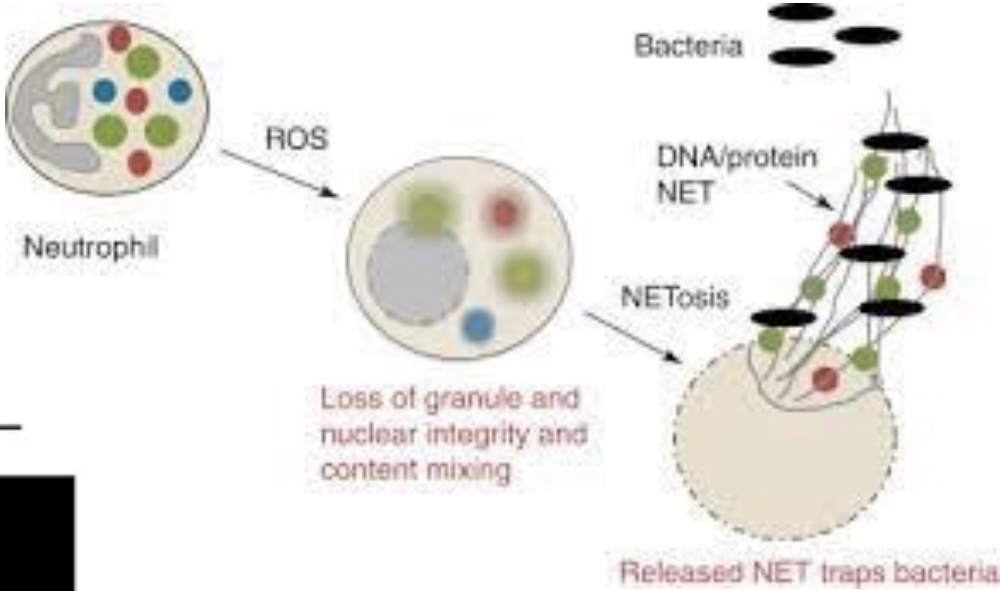
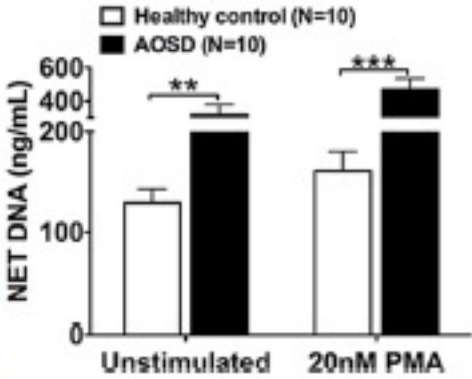


Οι ασθενείς με νόσο Still's εμφανίζουν μία ειδική ήπιου βαθμού απορρύθμιση του φλεγμονοσώματος NLRP3, ενώ άλλα φλεγμονοσώματα (NLRC4) δεν είναι ενεργοποιημένα

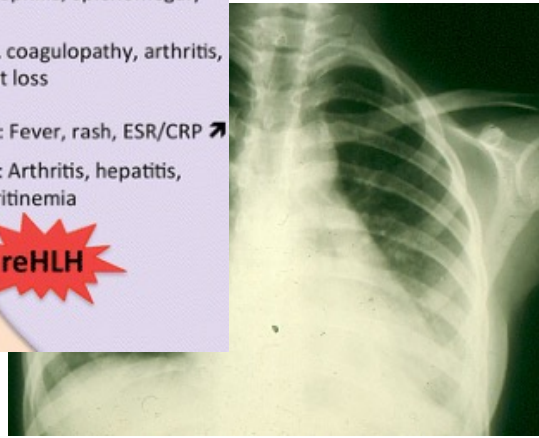
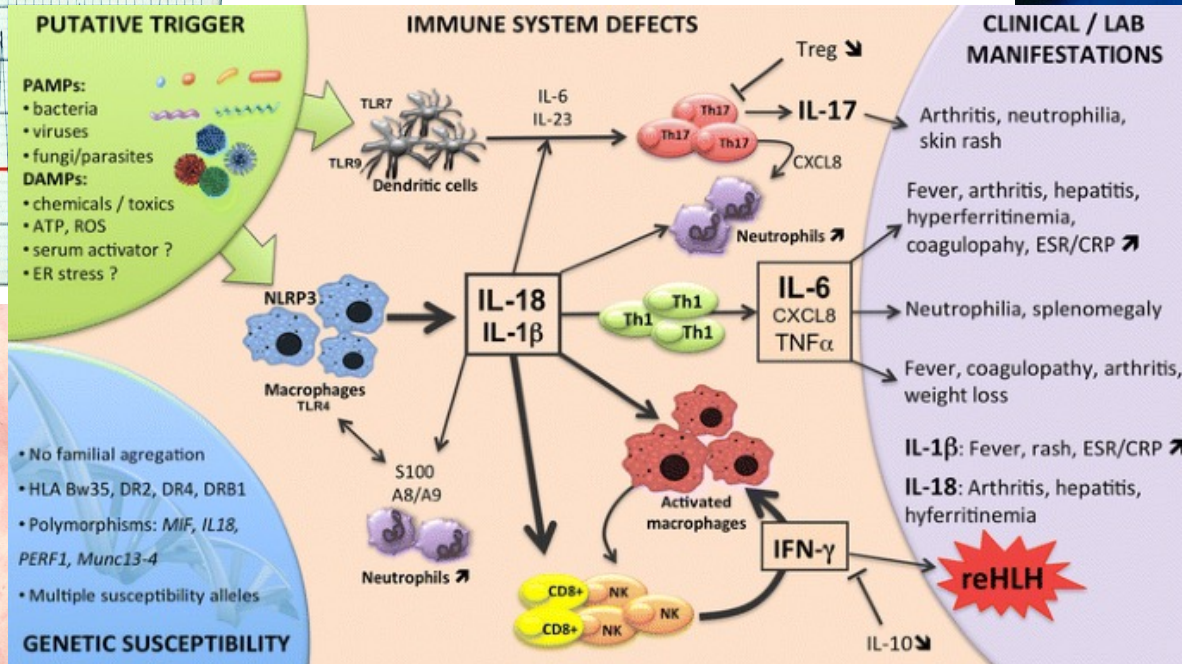
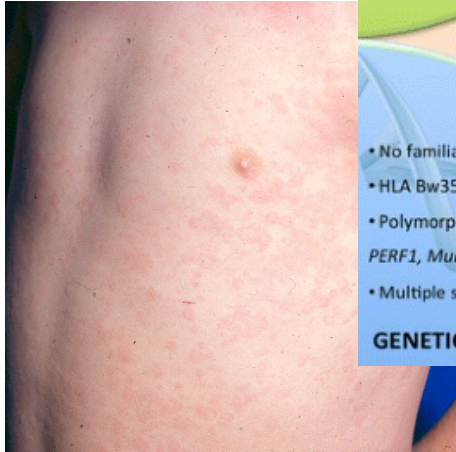
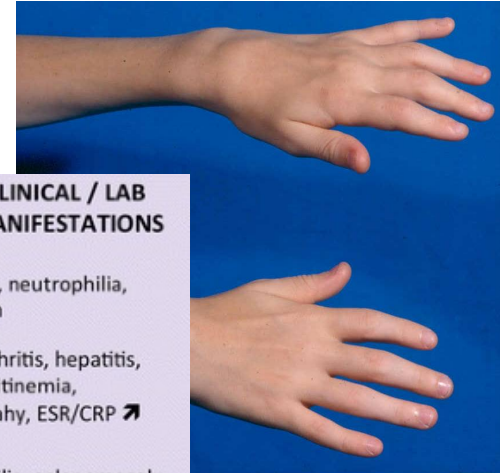
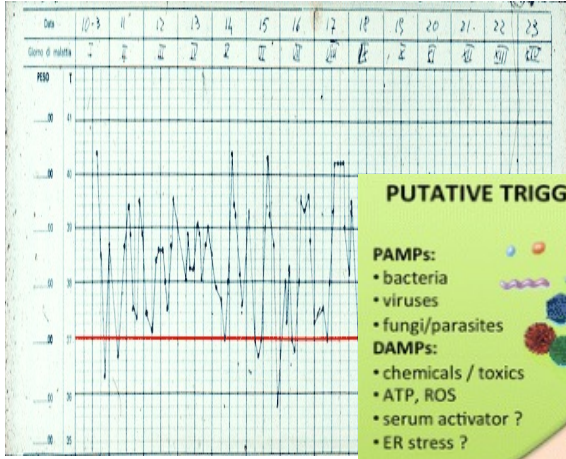
Λειτουργική δοκιμασία του φλεγμονοσώματος μετά από διέγερση με ειδικά ερεθίσματα: μέτρηση των εκκρινόμενων κυτταροκινών



Increased neutrophil extracellular traps activate NLRP3 and inflammatory macrophages in adult-onset Still's disease



Pivotal role of IL-1 in Still's disease



“ Υπερφερριτιναιμικά σύνδρομα ”

	Severe COVID19	Septic shock	AOSD	MAS
Hyperferritinemia	++	++	+++	+++
Ferritin range (ng/ml)	> 300 (300–5000)	> 300 (300–5000)	> 300 (even > 5000)	> 300 (even > 10,000)
Hypercytokemia	+++	+++	+++	+++
Infection as trigger	+++	+++	++	++
Fever	+++	+++	+++	+++
Multi organ involvement	+++	+++	+++	+++
ARDS	+++	+	+	+
Hepatomegaly	NR	rare	++	++
Splenomegaly	NR	rare	++	++
Hemophagocytosis	NR	+	+	+++
Trombocytopenia	+/-	+	-	+
Anaemia	+	+	+	+
Leukopenia	++	+	-	++
Low/absent NK activity	+	+	+	+
Sol IL-2R > 2400 U/ml	+	+	+	+
Hyper TG	NR	+	-	++
Abnormal Liver function	++	++	++	++
Coagulopathy	++	++	+	++
ESR/CRP (↓↑)	+++ (↑ESR ↑CRP)	+++ (↑ESR ↑CRP)	+++ (↑ESR ↑CRP)	++ (↓ESR ↑CRP)

Διάγραμμα παρουσίας

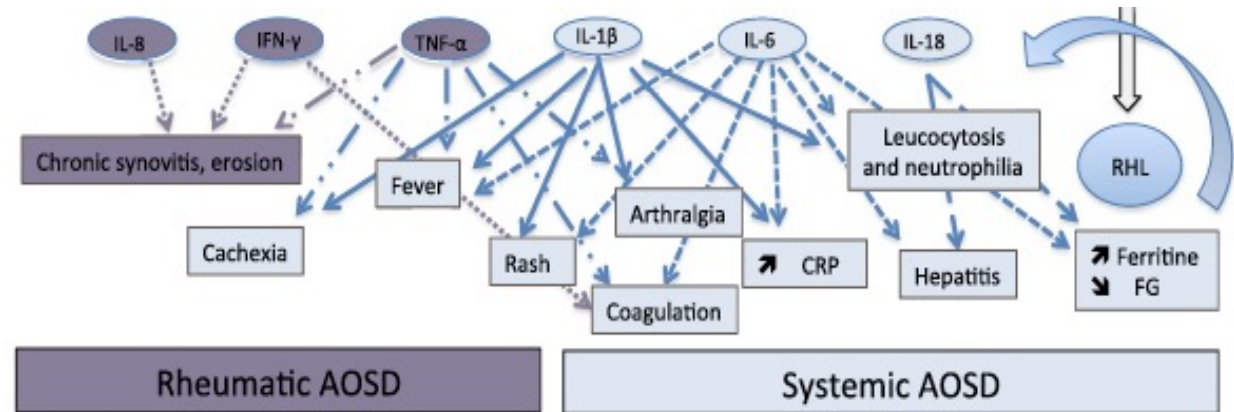
- Νόσος του Still - Ορισμός
- Επιδημιολογία
- Παθογένεια
- **Κλινικοεργαστηριακές εκδηλώσεις**
- Διάγνωση
 - κριτήρια
 - βιοδείκτες
- Μέτρηση ενεργότητας νόσου
- Επιπλοκές
 - σοβαρές επιπλοκές και χρόνιες βλάβες
 - MAS (σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγου)
- Θεραπεία
- Πρόγνωση
 - θνησιμότητα

Κλινικές μορφές της νόσου

- Μονοκυκλική / αυτοπεριοριζόμενη 21-64 %
- Πολυκυκλική / επαναλαμβανόμενη 9-50 %
- Χρόνια με ανθεκτική αρθρική προσβολή 12-56 %
(προγν. παράγοντες: ↑ φερριτίνη, καθυστέρηση διάγνωσης >6 μήνες)

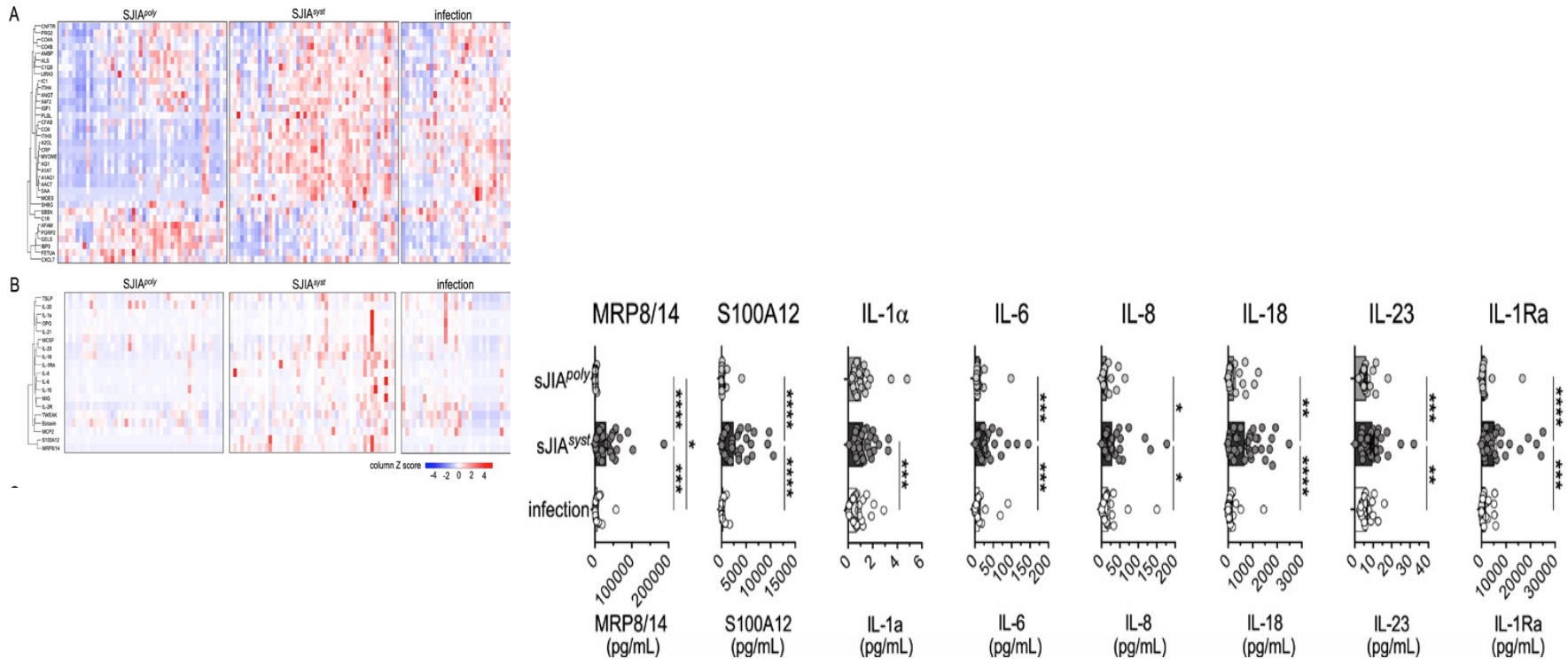
Efthymiou et al. Seminars Arthritis Rheum 2021

- Συστηματική
- Πολυαρθρική



Maria et al. Autoimmun Rev 2014

Υψηλότερες συγκεντρώσεις κυτταροκινών στο πλάσμα στη συστηματική συγκριτικά με την αρθρική μορφή της νόσου



Εκδηλώσεις της νόσου Still's των ενηλίκων

Cardinal symptoms

Skin rash

Fever $>39\text{ }^{\circ}\text{C}$

Leucocytes $>10000/\text{mm}^3$
Neutrophils $>80\%$

Arthritis and/or arthralgia

Other manifestations

Sore throat

Myalgia

Lymphadenopathy
Splenomegaly

Pericarditis
Myocarditis
Pleuritis
Lung disease

Hepatitis

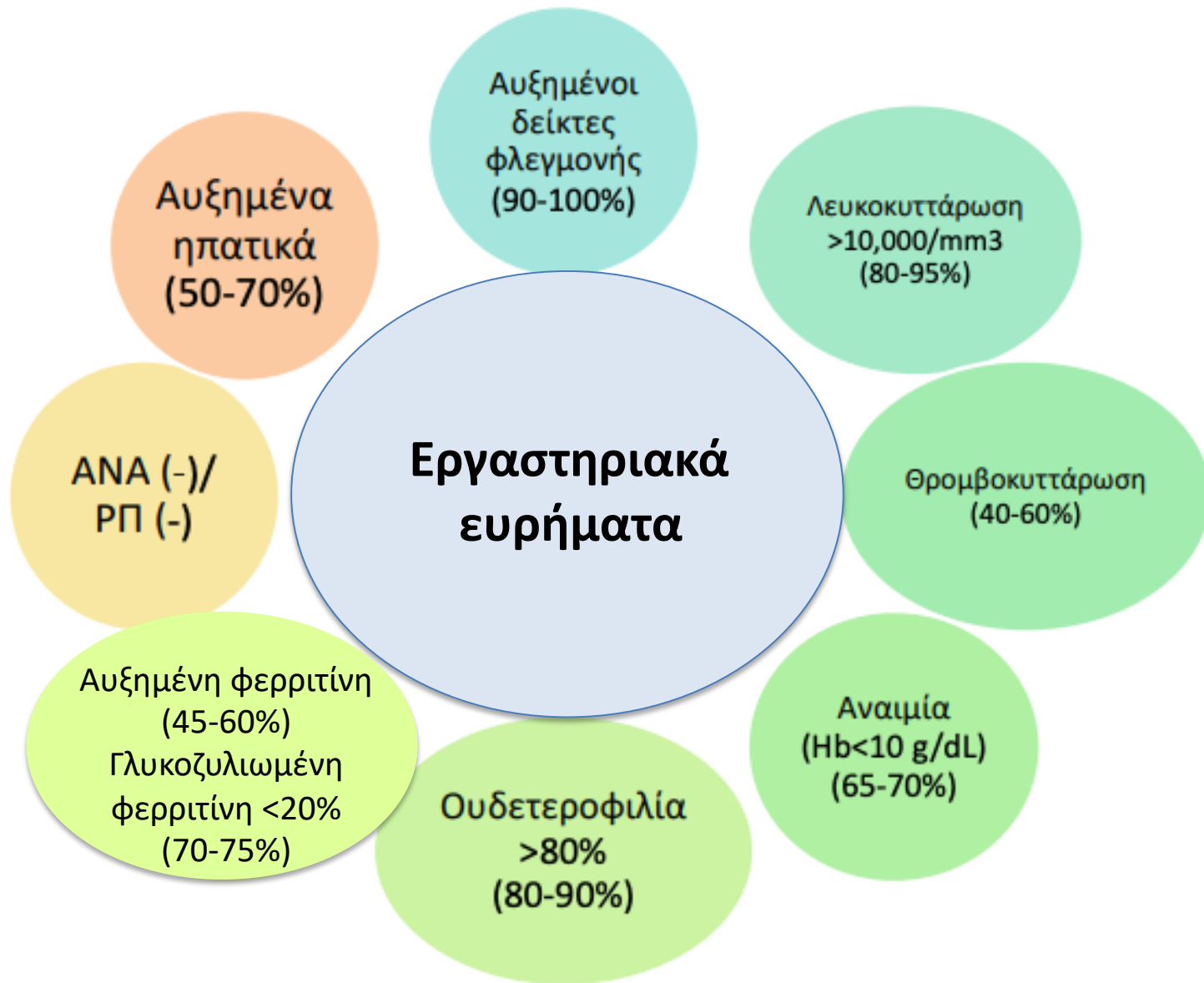
↑ ESR and CRP levels

↑ Ferritin

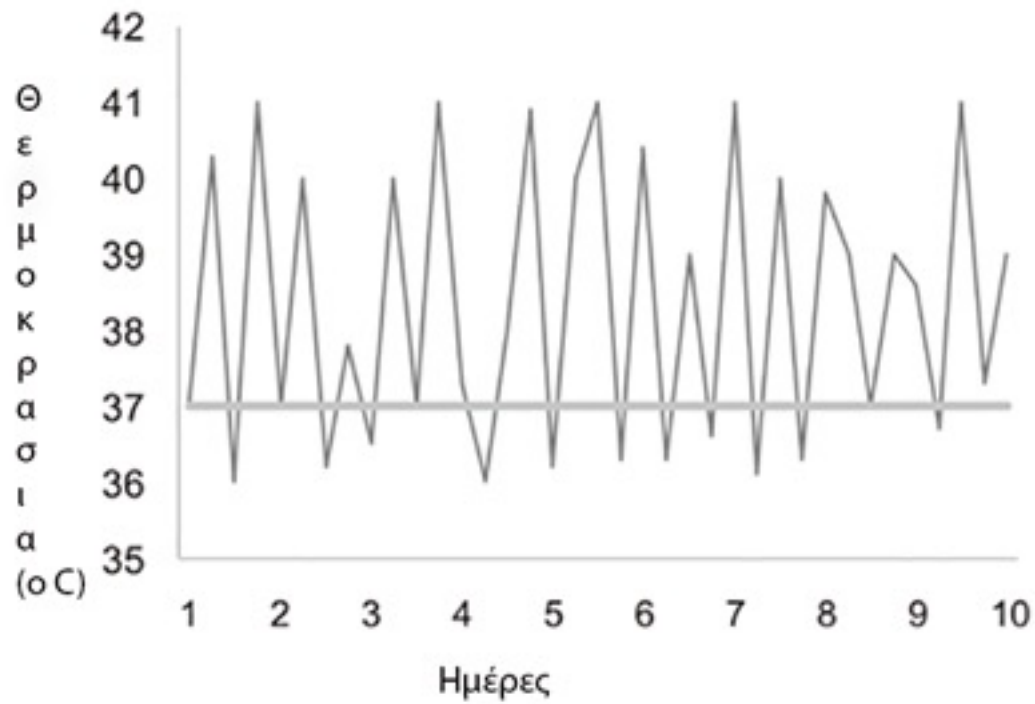
↓ Glycosylated ferritin $<20\%$

Εκδηλώσεις της νόσου Still's των ενηλίκων – μεγαλύτερες σειρές ασθενών

	Asanuma_2015	Hu_2019	Kalyoncu_2016	Nakamura_2020	Sfriso_2016
Country/Nationality	Japan	China	Turkey	Japan	Italy
N	169	517	356	178	245
General characteristics					
Infant onset: Adult onset	4.8%: 95.2%	NR	NR	NR	NR
Age at onset, median, years	46	37.7	30	42	38.8
Female (%)	72.0	72.0	59.0	70.0	47.3
Clinical characteristics (%)					
<u>Fever >39.0 °C</u>	91.6	91.3	95.8	96.0	92.6
<u>Arthralgia</u>	83.1	73.1	94.9	74.0	93.0
Arthritis	50.7	–	64.6	–	–
<u>Typical rash</u>	62.2	79.9	66.9	63.0	67.7
Sore throat	59.3	60.5	63.5	39.0	62.0
Lymphadenopathy	44.7	51.1	28.1	37.0	60.4*
Splenomegaly	32.3	34.4	25.0	37.0**	60.4*
Pericarditis	3.1	14.1	6.2	–	17.3
Myalgia	25.9	32.5	52.8	–	–
Laboratory findings					
<u>Leukocytosis (>10,000/μL)</u>	79.4	85.6	84.9	55.0	81.0
<u>Leukocytosis (>15,000/μL)</u>	–	60.8	–	–	70.3
<u>Neutrophils >80%</u>	71.5	78.4	66.7	–	–
Anemia <10 g/dL	40.2	27.3	65.4	–	–
Thrombocytopenia (platelets <15 \times 10 ⁴)	13.6	–	–	–	–
Thrombocytosis (platelets >40,000/mm ³)	–	–	37.6	–	46.0
Elevated ESR	68.9	91.9	98.2	–	87.0
Elevated CRP	91.5	93.8	98.2	–	–
Hyperferritinemia	88.5	95.8	96.7	–	56.4
Serum ferritin >3000 ng/mL	60.0	78.8	NR	–	80.1
Abnormal liver function/raised ALT and/or AST	–	61.6	50.4	54.0	53.5



Ο **πυρετός** της ASD είναι συνήθως αμφημερινός με μία αιχμή ημερησίως. Στο 20% των περιπτώσεων ο πυρετός επιμένει μεταξύ των αιχμών.



Αμφημερινός πυρετός

5-19% των ασθενών με FUO έχουν νόσο Still's

Publication	Country	Number of patients with FUO (N)	Final AOSD diagnosis in patients with initial complaint of FUO (%)
Bilgin_2019	Turkey	106	18.9
Bosilkovski_2016	Republic of North Macedonia	123	4.9
Bosilkovski_2019	Republic of North Macedonia	106	7.6
Crispin_2005	Mexico	161	16.1
Goto_2007	Japan	51	11.8
Hung_2017	Taiwan	58	3.4
Pedersen_2011	Denmark	31	16.1
Kim_2013	Korea	77	5.2
Kucukardali_2008	Turkey	154	13.6
Mert_2003	Turkey	130	15.4
Mir_2014	India	66	3.0
Saltoglu_2004	Turkey	87	4.6
Schonau_2017	Germany	72	15.3
Sethi_2014	India	101	13.9
Shoji_1994	Japan	80	7.5
Tabak_2003	Turkey	117	11.1
Vanderschueren_2012	Belgium	447	4.9
Zhai_2018	China	215	17.2
Zhiyong_2003	China	158	11.4

≥30 points; Specificity 98%

Criterion	Points
Arthritis	10
Pharyngitis	7
Still's rash	5
Splenomegaly	5
Neutrophilia	18
Total	45

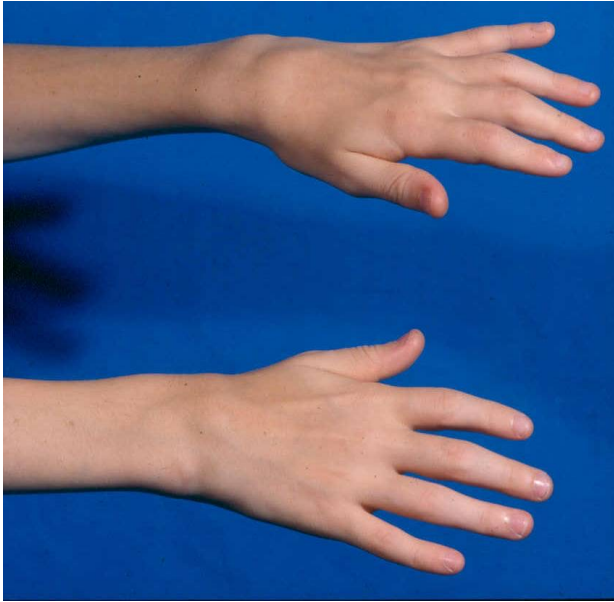
Crispin et al. 2005



- Το κλασσικό **εξάνθημα** είναι εφήμερο, χρώματος σολομού, κηλιδώδες ή κηλιδοβλατιδώδες και εμφανίζεται με τον πυρετό.
- Εντοπίζεται κυρίως στον κορμό και τα άκρα, και σε περιοχές πιεζόμενες από τα ενδύματα.

Τα ιστολογικά ευρήματα δεν είναι ειδικά.

- Ιστολογικά παρουσιάζει ήπια περιαγγειακή φλεγμονή των επιπολής στιβάδων του χορίου, κυρίως από λεμφοκύτταρα και ιστιοκύτταρα.
- Ο ανοσοφθορισμός μπορεί να δείξει μικρές εναποθέσεις C3 στα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων.



Αρθραλγίες / Αρθρίτιδα

- 73-94%
- καρποί, PIPs, γόνατα, ΠΔΚ, αγκώνες

Κλασικό ακτινολογικό εύρημα είναι η **μη διαβρωτική** στένωση των καρπομετακάρπιων (ιδιαίτερα του 2^{ου} και 3^{ου} μετακαρπίου) και των μεσοκάρπιων αρθρώσεων, η οποία συχνά εξελίσσεται σε οστική αγκύλωση.

Ασυνήθιστη επιπλοκή είναι η καταστροφή του ισχίου και, λιγότερο συχνά, του γόνατος, η οποία μπορεί να χρειασθεί ολική αρθροπλαστική.

Adult-onset Still's disease or systemic-onset juvenile idiopathic arthritis and spondyloarthritis: overlapping syndrome or phenotype shift?

	SpA
76 ασθενείς με νόσο του Still ενηλίκων	6.58%
30 ασθενείς με sJIA	10%
Γενικός πληθυσμός	0.3% ενήλικες
	0.016-0.15% παιδιά

8 ασθενείς – 5 ενήλικες, 3 παιδιά

3 αξονική SpA
1 περιφερική SpA
3 PsA
1 SAPHO

ΟΛΟΙ HLA-B27 αρνητικοί

Διάγραμμα παρουσίας

- Νόσος του Still - Ορισμός
- Επιδημιολογία
- Παθογένεια
- Κλινικοεργαστηριακές εκδηλώσεις
- **Διάγνωση**
 - κριτήρια
 - βιοδείκτες
- Μέτρηση ενεργότητας νόσου
- Επιπλοκές
 - σοβαρές επιπλοκές και χρόνιες βλάβες
 - MAS (σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγου)
- Θεραπεία
- Πρόγνωση
 - θνησιμότητα

Classification criteria – adult onset Still's disease

Yamaguchi criteria

Presence of 5 or more criteria, of which at least 2 are major
(96% sensitivity; 92% specificity) diagnoses Still's disease

Major criteria

- Temperature of $>39^{\circ}\text{C}$ for >1 week
- Leukocytosis $>10,000/\text{mm}^3$ with $>80\%$ PMNs
- Typical rash
- Arthralgias >2 weeks

Minor criteria

- Sore throat
- Lymph node enlargement
- Splenomegaly
- Liver dysfunction (high AST/ALT)
- Negative ANA, RF

Fautrel criteria

4 or more major OR 3 major + 2 minor
81% sensitivity; 98.5% specificity

Major criteria

- Spiking fever $\geq 39^{\circ}\text{C}$
- Arthralgias
- Transient erythematous rash
- Sore throat
- Polymorphonuclear cells $\geq 80\%$
- Glycosylated ferritin $\leq 20\%$

Minor criteria

- Maculopapular rash
- Leucocytosis $\geq 10000/\text{mm}^3$

Χρόνος μέχρι τη διάγνωση της νόσου

Publication	Sample size (N)	Time to diagnosis/delay in diagnosis				
		Mean	SD	Median	SD	Range
Chen_2004	82	3.3 mo	–	–	–	(10 d to 4 y)
Colina_2011	76	21 mo	25 mo	–	–	–
Dwivedi_2017	34	12.24 mo	–	–	–	–
Ekbote_2018	34	3.5 mo	–	–	–	0.5–5.5 mo
Franchini_2010	66	–	–	4 mo	–	1 mo to 20 y
Gerfaud-Valentin_2014	57	–	–	4 mo	–	0–312 mo/26 y
Hu_2019	517	–	–	4.6 mo	–	0.5–96 mo
Iliou_2013	44	3.5 mo	–	–	–	0.5–6 mo
Kim_2012	54	41.1 d	87.5 d	–	–	–
Kim_2014	82	–	–	1 mo	46 mo	0.2–336 mo
Lin_2000	21	4.6 mo	23 mo	–	–	–
Pay_2006	95	–	–	3 mo	–	0.5–84 mo
Tamai_2017	51	50.4 d	–	–	–	–
Tamai_2019	65	21 d	–	–	–	–
Uppal_1995	31	4.34 y	404 y	3 y	–	–

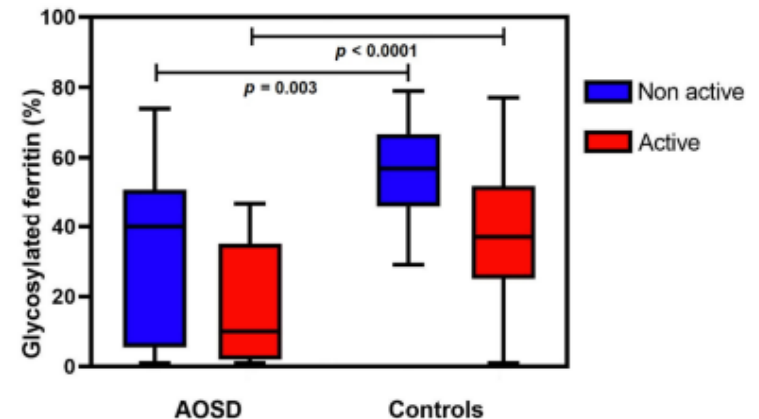
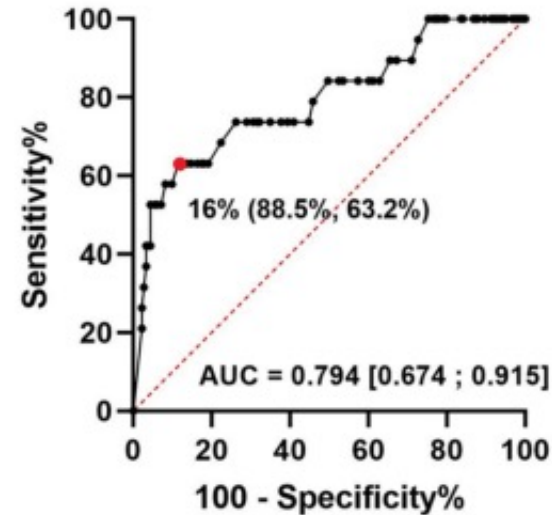
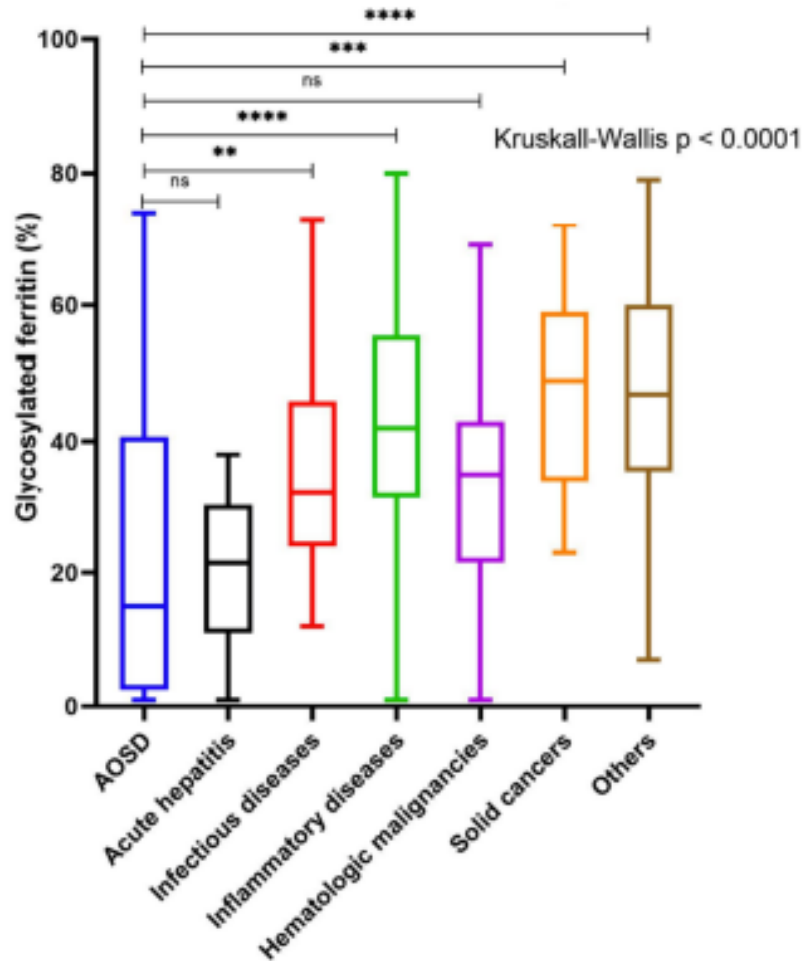
Routine biomarkers

Biomarker	Diagnostic ability	Disease activity monitoring	Prognosis: severity (that is, predictive of life-threatening complications)
CRP	<ul style="list-style-type: none"> • High sensitivity • No specificity 	+	-
Ferritin >ULN	<ul style="list-style-type: none"> • High sensitivity • No specificity 	+	+
Ferritin $\geq 5 \times$ ULN ($\geq 1,000 \mu\text{g/l}$)	<ul style="list-style-type: none"> • Sensitivity 40.8% • Specificity 80.0% 	+	+
GF $\leq 20\%$	<ul style="list-style-type: none"> • Sensitivity 79.5% • Specificity 66.4% 	-	+
Ferritin >ULN and GF $\leq 20\%$	<ul style="list-style-type: none"> • Sensitivity 70.5% • Specificity 83.2% 	-	-
Ferritin $> 5 \times$ ULN and GF $\leq 20\%$	<ul style="list-style-type: none"> • Sensitivity 70.5% • Specificity 92.9% 	-	-
Calprotectin (S100A8-S100A9 proteins)	+/- ^b	+	NA
Procalcitonin	Weak (rule out sepsis)	NA	NA
SAA	NA	NA	+ (predictive of amyloid A amyloidosis)

Non routine biomarkers

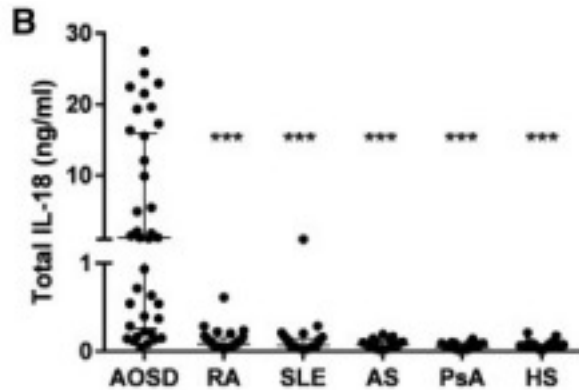
Biomarker	Diagnostic ability	Disease activity	Prognosis: severity (that is, predictive of life-threatening)
IL-18 >150 ng/l	• Sensitivity 88% • Specificity 78%	+	+
IL-18 >366 ng/l	• Sensitivity 91.7% • Specificity 99.1%	+	(high levels are <u>associated with RHL^c, hepatitis and steroid dependence</u>)
IL-1β ^a	- ^a	+	+/-
IL-6 ^d	- ^a	+	+/- (high levels potentially associated with RHL)
IL-37	- ^a	+	-
S100A12 ^d	+/- ^f	+	NA
AGEs and sRAGEs ^d	+/-	+	NA
CXCL10 ^d	+	+	NA
CXCL13 ^d	+	+	NA
sCD163 ^d	+/-	NA	NA
Lipocain-2		+	Liver damage
ICAM1 ^d	+/-	+	NA
Leucine-rich α2-glycoprotein	Sensitivity 92% Specificity 98%	+	

Γλυκοζυλιωμένη φερριτίνη ως διαγνωστικός δείκτης για τη νόσο του Still (ειδικότητα 89%, ευαισθησία 63%) – δείκτης ενεργότητας της νόσου



IL-18

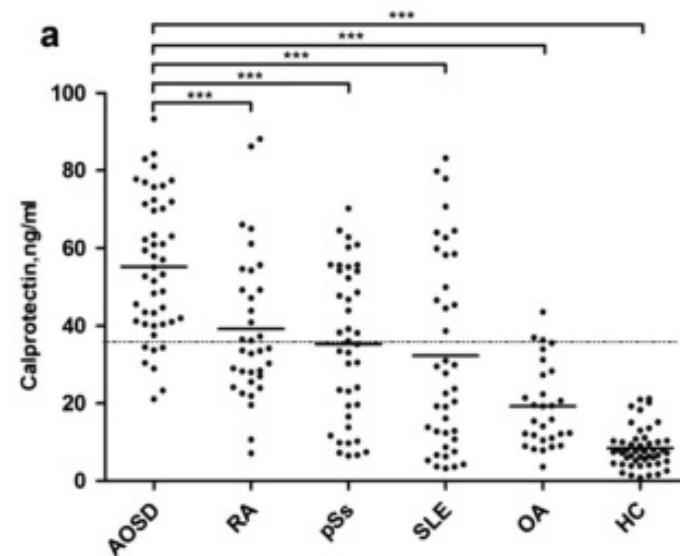
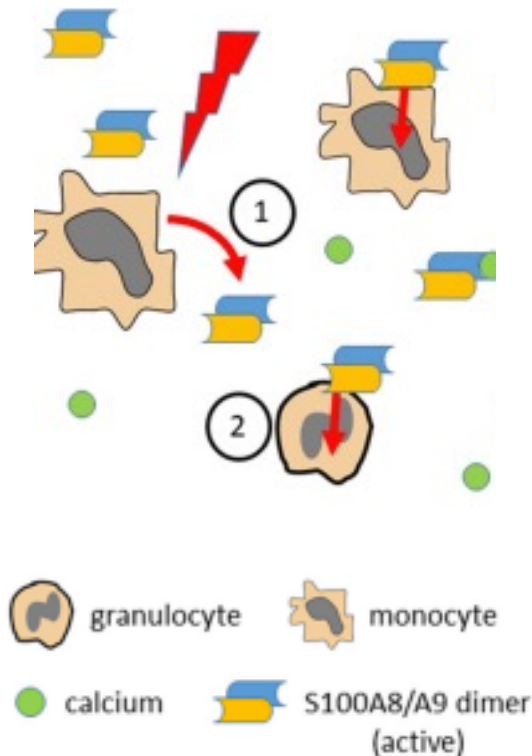
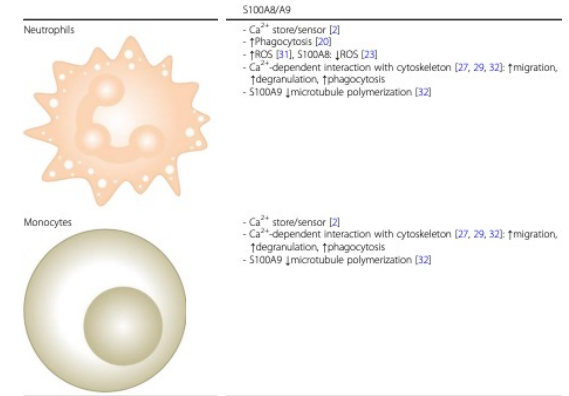
- Διαγνωστικός δείκτης
- Αντανακλά την ενεργότητα της νόσου
- Δείκτης θεραπευτικής ανταπόκρισης
- Συσχέτιση με MAS, ηπατική νόσο



Sensitivity 92%; Specificity **99%**
>366ng/l

Η καλπροτεκτίνη (S100A8/A9) ως διαγνωστικός δείκτης στη νόσο του Still

- πρωτεΐνη που εκκρίνεται από ουδετερόφιλα και μακροφάγα, δεσμεύει το Ca^{2+}
- Λειτουργεί ως DAMP σχηματίζοντας ενεργά διμερή



Holzinger et al. Molecular and Cellular Pediatrics 2018
Luo et al. Clin Rheumatol 2016

Διάγραμμα παρουσίας

- Νόσος του Still - Ορισμός
- Επιδημιολογία
- Παθογένεια
- Κλινικοεργαστηριακές εκδηλώσεις
- Διάγνωση
 - κριτήρια
 - βιοδείκτες
- **Μέτρηση ενεργότητας νόσου**
- Επιπλοκές
 - σοβαρές επιπλοκές και χρόνιες βλάβες
 - MAS (σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγου)
- Θεραπεία
- Πρόγνωση
 - θνησιμότητα

Modified Pouchot score

Fever

Evanescient rashes

Sore throat

Arthritis

Myalgia

Pleuritis

Pericarditis

Pneumonitis

Lymphadenopathy

Hepatomegaly *or*
abnormal liver function tests

Elevated leukocyte count > 15,000/ μ l

Serum ferritin > 3000 μ g/l

άθροισμα 12 κλινικών
/ εργαστηριακών
εκδηλώσεων

Διάγραμμα παρουσίας

- Νόσος του Still - Ορισμός
- Επιδημιολογία
- Παθογένεια
- Κλινικοεργαστηριακές εκδηλώσεις
- Διάγνωση
 - κριτήρια
 - βιοδείκτες
- Μέτρηση ενεργότητας νόσου
- **Επιπλοκές**
 - σοβαρές επιπλοκές και χρόνιες βλάβες
 - MAS (σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγου)
- Θεραπεία
- Πρόγνωση
 - θνησιμότητα

Επιπλοκές της νόσου

Clinical complications	Frequency range (%)
MAS	1.7–23.5
Myocarditis	1.9–21.1
Pericardial effusion	21.0
Cardiac tamponade	15.8
Cardiopulmonary shock	10.5
Fulminant hepatitis	10.5
Multiple organ failure	10.5
Disseminated intravascular coagulation	0.9–7.0
Interstitial lung disease	1.9
Joint deformities	14.7
Acute respiratory distress syndrome	3.0–21.1
Pancytopenia	5.7
Renal dysfunction	6.6
Secondary amyloidosis	1.0
Thrombotic thrombocytopenic purpura	1.0

Life-threatening

MAS

Tamponade

Myocarditis

Fulminant hepatitis

DIC

Thrombotic
microangiopathy

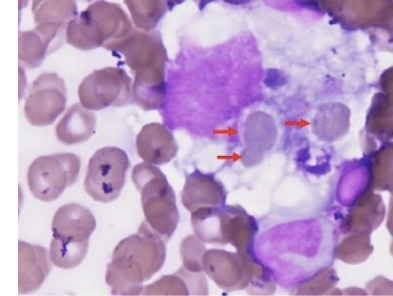
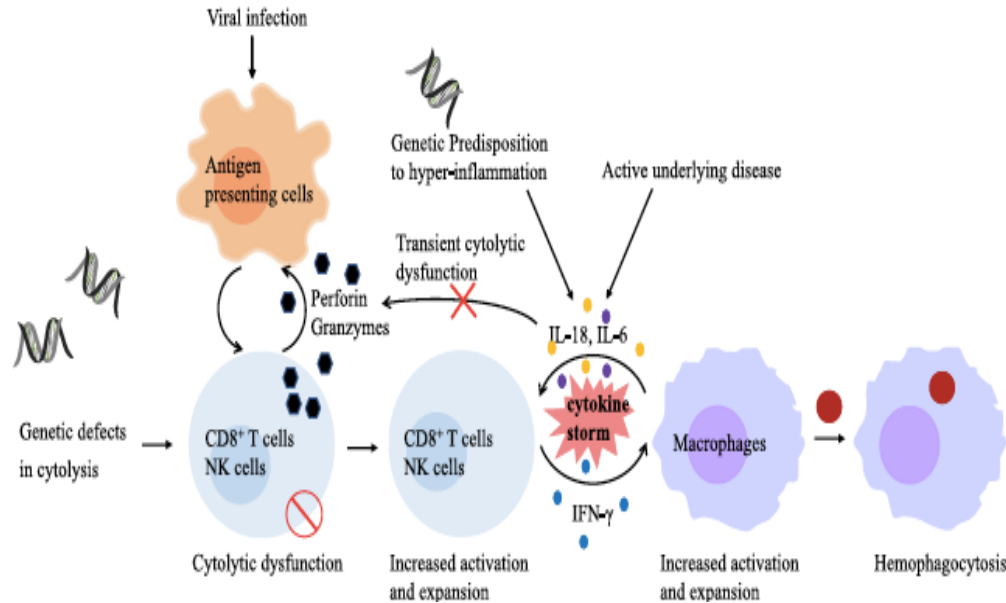
ARDS

Organ damage

Joint erosion

Amyloidosis

Αιμοφαγοκυτταρικό – σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγου (MAS)



Θνησιμότητα 10-22%

- Διέγερση του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος
- Ενεργοποίηση των κυτταροτοξικών T-κυττάρων, που εκκρίνουν IFN-γ
- Φαγοκυττάρωση των αιμοποιητικών κυττάρων από ιστικά μακροφάγα

Υψηλός πυρετός
Λεμφαδενοπάθεια
Ηπατοσπληνομεγαλία
Πανκυτταροπενία
Υψηλή φερριτίνη
Αυξημένα τριγλυκερίδια
Αυξημένα ηπατικά ένζυμα
Ασηπτη μηνιγγίτιδα

Αιμοφαγοκυτταρικό – σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγου (MAS)

Presence of immunosuppression (No: 0 point; Yes: 18 points)

Fever (<38.4: 0 pt; 38.4–39.4: 33 pt; >39.4: 49 pt)

Organomegaly (No: 0 pt; splenomegaly or hepatomegaly: 23 pt;
splenomegaly and hepatomegaly: 38 pt)

Elevation in triglyceride levels (g/L) (<1.5: 0 pt; 1.5–4: 44 pt; >4: 64 pt)

Elevation of ferritin levels (μg/L) (<2000: 0 pt; 2000–6000: 35 pt; >6000: 50 pt)

Elevations of aspartate aminotransferase (U/L) (<30: 0 pt; ≥ 19 pt)

Low fibrinogen levels (g/L) (>2.5: 0 pt; ≤ 2.5: 30 pt)

Presence of cytopenias (1 lineage: 0 pt; 2 lineages: 24 pt; 3 lineages: 34 pt) **

Hemophagocytosis on bone marrow aspirate (No: 0 pt; Yes: 35 pt)

**Hscore for MAS
adults**

(Sens 93%; Spec 86%)

Cut off >169

Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες στη διάγνωση της νόσου για την εμφάνιση αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου

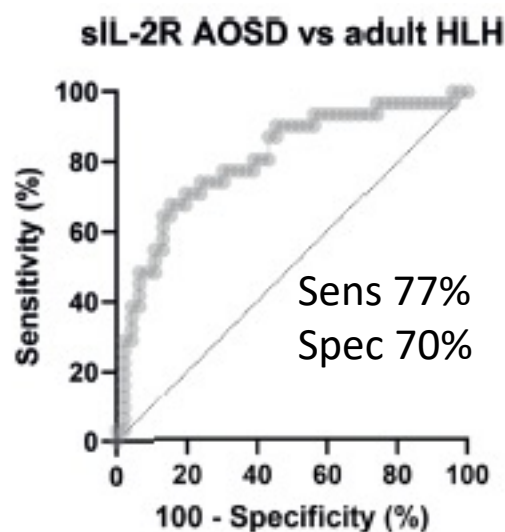
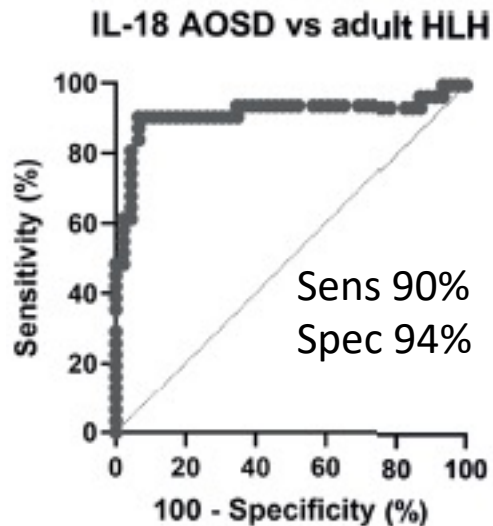
Variables	OR	95%CI	<i>p</i> -value
Splenomegaly	5.748	1.378-23.984	0.016
Pericarditis	6.492	1.43-29.461	0.015
Serum ferritin >2000μg/L	4.715	1.119-19.862	0.035

Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο σε νόσο Still's vs. άλλα αίτια δευτεροπαθούς αιμοφαγοκυτταρικής λεμφο-ιστιοκυττάρωσης

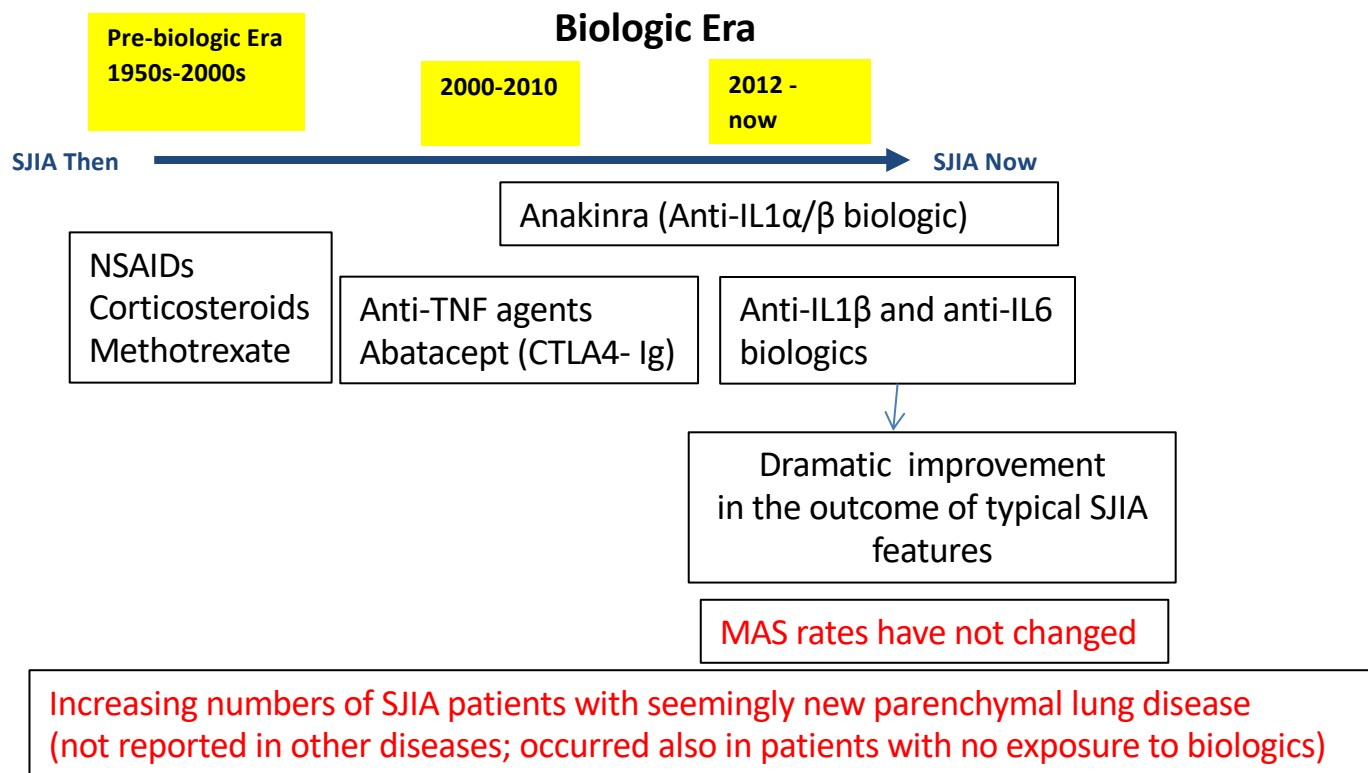
Variable
Sex (female)
Age, yrs
Treatment before diagnosis
Skin rash
Arthralgia or arthritis
Sore throat
IL-18x10 ⁻⁴ , pg/ml
sIL-2Rx10 ⁻³ , U/mL
Ferritinx10 ⁻³ , ng/mL

Univariate analysis	
OR (95%CI)	p-value
4.98 (1.83-13.55)	0.0020
0.97 (0.95-1.00)	0.065
1.65 (0.55-5.01)	0.38
12.45 (3.58-43.30)	<0.0001
7.78 (2.78-21.78)	<0.0001
8.61 (2.91-25.45)	<0.0001
1.27 (1.12-1.45)	<0.0001
0.85 (0.75-0.96)	0.0007
1.04 (1.00-1.07)	0.073

Multivariate analysis	
OR (95%CI)	p-value
5.32 (1.35-20.99)	0.017
1.23 (1.09-1.39)	0.0010
0.80 (0.70-0.92)	0.0020

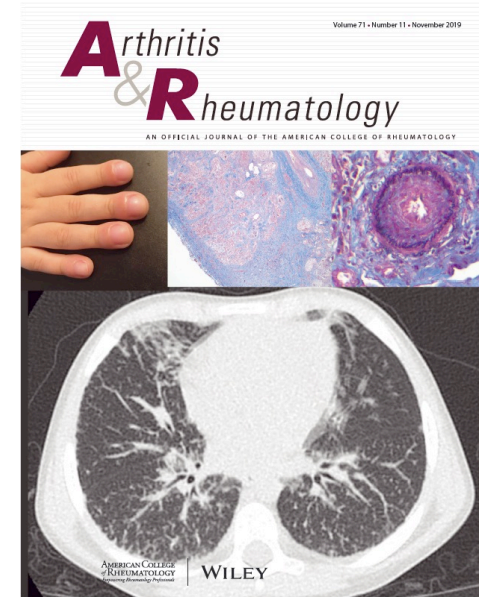


Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μια νέα μορφή πνευμονικής νόσου στη νόσο του Still που εμφανίζεται συχνά σε ασθενείς με MAS, προσομοιάζει στην κυψελιδική πρωτεϊνώση, και συμπίπτει με την θεραπευτική εισαγωγή των αντι-IL1 και αντι-IL6 βιολογικών παραγόντων.

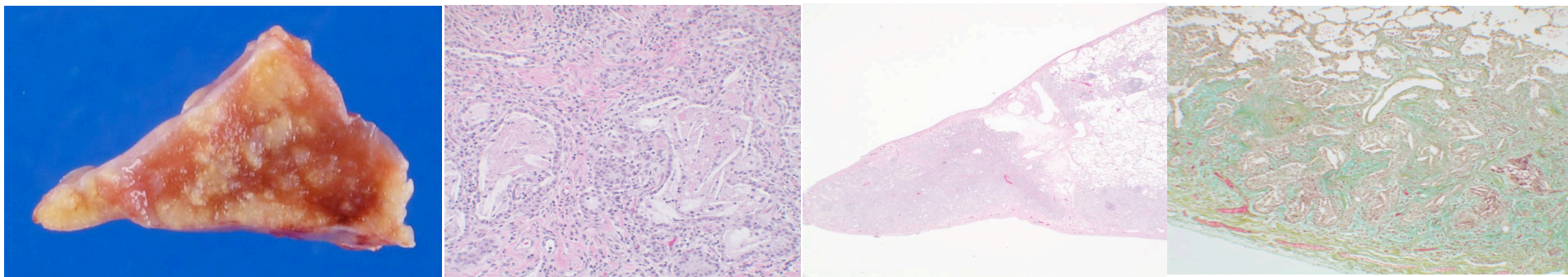


Ευρήματα στη HRCT και στη βιοψία

- Πρώτα κλινικά σημεία
 - Ηπια ταχύπνοια στη δραστηριότητα
 - Πληκτροδακτυλία
- Τυπικά ευρήματα στη HRCT
 - Εκτεταμένη πάχυνση των υπουπεζωκοτικών και μεσολόβιων διαφραγμάτων, διογκωμένοι λεμφαδένες μεσοθωρακίου, περιοχές θολερότητας **ground glass**
- Παθολογοανατομία: ανομοιόμορφη “patchy” προσβολή
 - Διάμεσα λεμφοπλάσματοκυτταρικά διηθήματα συμπεριλαμβανομένων CD4+ και CD8+ T-κυττάρων
 - Χαρακτηριστικά **κυψελιδικής πρωτεΐνωσης (PAP)** και ενδογενούς λιποειδούς πνευμονίας (ELP) (λιποπρωτεϊνικό υλικό, αφρώδη μακροφάγα, χοληστερόλη)
 - Ινώση υπουπεζωκοτικά και σε μεσολόβια διαφράγματα
 - Αγγειοπάθεια σε κάποιες περιπτώσεις



From Schulert et al. 2019

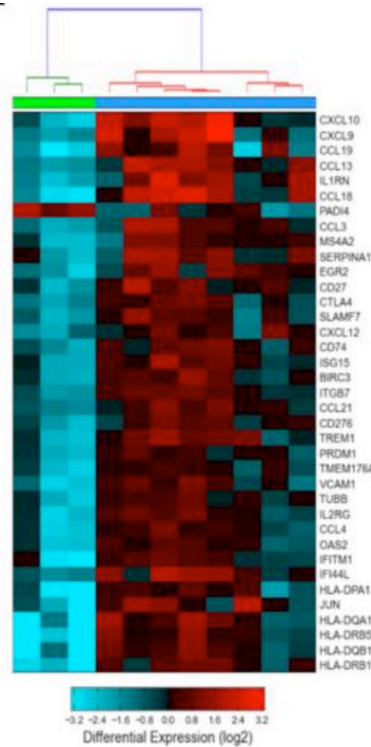
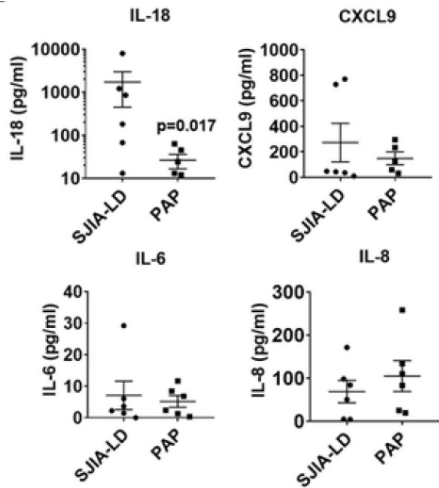


Πνευμονική νόσος στη νόσο του Still μετά την εισαγωγή των βιολογικών παραγόντων

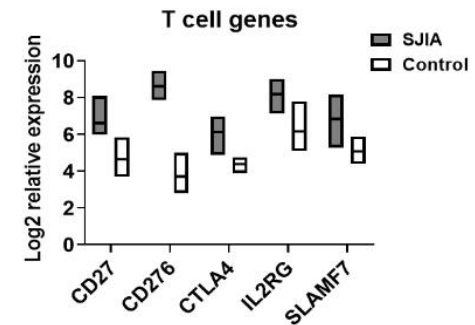
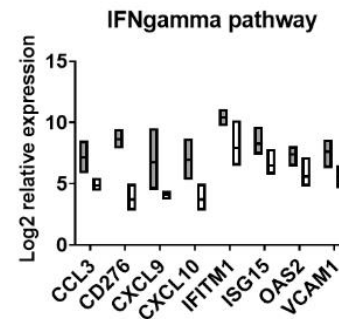
- Επιπολασμός 2-5%?
- Οι ασθενείς έχουν συχνότερα επίμονη συστηματική φλεγμονή και λιγότερο συχνά αρθρίτιδα
- **MAS (80-85%)** συχνά υποτροπιάζουν
- Αναφυλακτική αντίδραση σε βιολογικούς παράγοντες (κυρίως tocilizumab) σε 30-40% των ασθενών
- Κάποιοι έχουν κνιδωτικό κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα και ηωσινοφιλία
- **HLA DRB1*1501** σε ≈80% συγκριτικά με 20-25% στο γενικό πληθυσμό
Saper et al. Ann Rheum Dis 2022
- Έχουν συνήθως πολύ αυξημένα επίπεδα ολικής **IL-18 (>50.000 pg/ml)**

Ενδείξεις σε BAL και βιοψίες για απορρύθμιση της ενεργοποίησης του άξονα IL18 –IFN γ και των T-κυττάρων στους πνεύμονες

Total IL-18 increased in BAL



Gene expression profiling in SJIA-LD lung biopsies reveals strong T cell activation and IFN-induced signatures



From Schulert et al. A&R 2019

Nanostring NCounter Platform with the Human Autoimmune Panel Targeting 750 genes related to inflammation and autoimmunity

Κνιδωτικό εξάνθημα και πνευμονική νόσος

- Το κνιδωτικό εξάνθημα και η ηωσινοφιλία σε ασθενείς με Still συνηγορούν υπέρ αντίδρασης υπερευαισθησίας ωστόσο
- Μπορεί να εμφανιστούν στην έναρξη της νόσου πριν από την έναρξη οποιασδήποτε θεραπείας
 - 4 SJIA ασθενείς με αυτό το φαινότυπο στην κλινική του Cincinnati τα τελευταία 2 έτη
 - 14% των ασθενών με AOSD σε πρόσφατη μελέτη από την Ισπανία
 - Το εξάνθημα και η ηωσινοφιλία βελτιώθηκε σε κάποιους ασθενείς με τη χορήγηση anakinra ή tocilizumab



Figure 1. Patient 1: Clinical images of a 54-year-old woman with a persistent urticarial rash on the trunk and limbs as disease onset.

Διάγραμμα παρουσίας

- Νόσος του Still - Ορισμός
- Επιδημιολογία
- Παθογένεια
- Κλινικοεργαστηριακές εκδηλώσεις
- Διάγνωση
 - κριτήρια
 - βιοδείκτες
- Μέτρηση ενεργότητας νόσου
- Επιπλοκές
 - σοβαρές επιπλοκές και χρόνιες βλάβες
 - MAS (σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγου)
- **Θεραπεία**
- Πρόγνωση
 - θνησιμότητα

Treatment of Still's disease

- ✓ to achieve rapid and complete remission
- ✓ prevent disease complications, specifically life-threatening manifestations such as MAS, as well as organ damage, mainly joint erosion and amyloidosis
- ✓ to limit or avoid side effects of GCs

Treatment	Efficacy
NSAIDs	<20-30%
Corticosteroids	60%
Conventional DMARDs <ul style="list-style-type: none">• Methotrexate• Cyclosporine	60-70%
Biological DMARDs <ul style="list-style-type: none">• TNFa inh.• IL-1 inh.• IL-6 blockade• IVIG• Rituximab• Abatacept	

Guidelines for the management of AOSD ?

Mimura et al. Modern rheumatol 2018

Evidence-based clinical practice guideline for adult Still's disease



Colafrancesco et al. Arthritis Res & Ther 2019

Management of adult-onset Still's disease with interleukin-1 inhibitors: evidence- and consensus-based statements by a panel of Italian experts



Hinze et al. Pediatr Rheumatol Online J 2018

Practice and consensus-based strategies in diagnosing and managing systemic juvenile idiopathic arthritis in Germany



eular | EUROPEAN ALLIANCE OF ASSOCIATIONS FOR RHEUMATOLOGY

PRES PAEDIATRIC RHEUMATOLOGY EUROPEAN ASSOCIATION

●●●●● EULAR/PRES Recommendation for the Diagnosis and Management of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (sJIA) and Adult-Onset Still's Disease (AOSD)

The image is a banner for a joint recommendation. It features the logos for EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) and PRES (Paediatric Rheumatology European Association). Below the logos, there are five blue dots of varying sizes, followed by the text: 'EULAR/PRES Recommendation for the Diagnosis and Management of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (sJIA) and Adult-Onset Still's Disease (AOSD)'. The background is a light grey gradient.

Νεότερες στοχευμένες θεραπείες στη νόσο Still's ενηλίκων

- **IL-1 inhibitors**

Anakinra; Canakinumab; Rilonacept

- **IL-6 blockade**


Tocilizumab, Sarilumab

- **JAK kinase inhibitors**

Tofacitinib; Baricitinib

- **IL-18 blockade**

Tadekinig alpha



Περισσότερα
randomized controlled
trials

Αυτή τη στιγμή οι πιο
αποτελεσματικές
θεραπείες

Νεότερες στοχευμένες θεραπείες στη νόσο Still's ενηλίκων

- **IL-1 inhibitors**

Anakinra; Canakinumab; Rilonacept

- **IL-6 blockade**

Tocilizumab, Sarilumab

- **JAK kinase inhibitors**

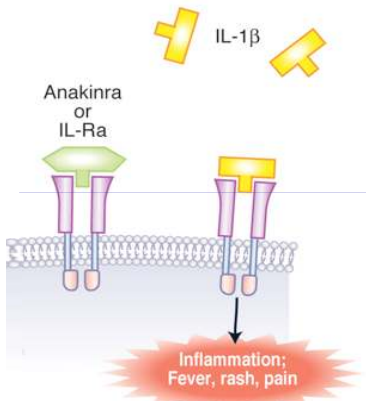
Tofacitinib; Baricitinib

- **IL-18 blockade**

Tadekinig alpha

IL-1 inhibition in Still's disease

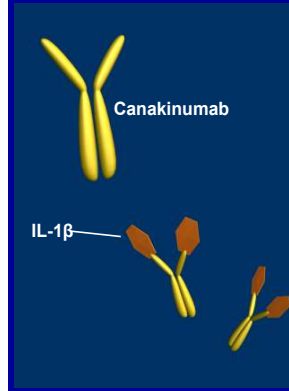
- Anakinra**
- IL1-R antagonist
 - Half life 6h



Dose: 100mg/d sc
If <50kg: 1-2mg/kg/d

Approved by EMA

Canakinumab

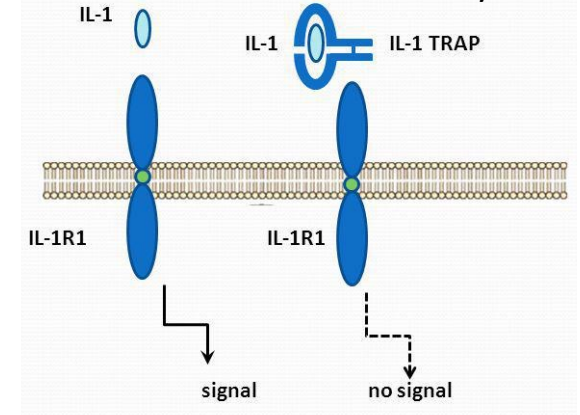


- Fully human IgG1 anti-IL-1β mAb
- Action**
- Direct binding to IL-1β
 - Half life > 21 days
 - No cross-reactivity with human IL-1α or IL-1Ra

Dose: 4mg/kg - max 300mg/month sc

Approved by EMA and FDA

- Riloncept**
- Trap fusion protein
 - Half life 8 days



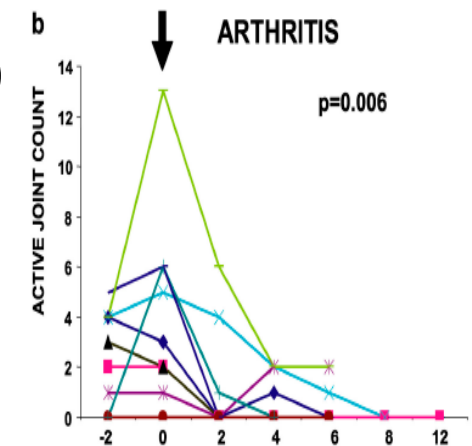
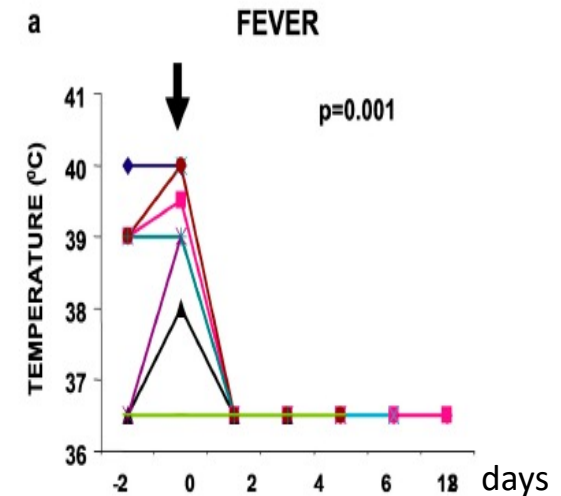
Λιγότερο συχνά δερματική αντίδραση
στο σημείο της ένεσης

ANAKINRA - short acting IL-1R inhibitor

100 mg (sometimes 200 mg) daily subcutaneously

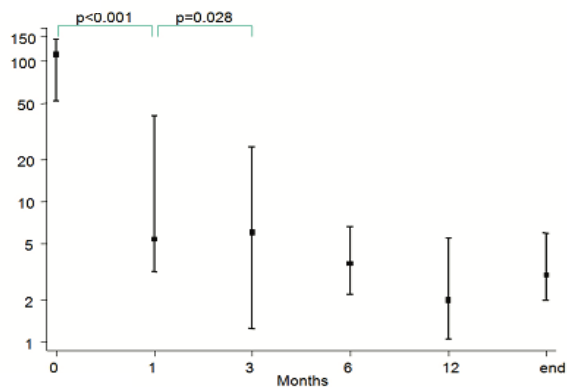
In total >200 patients

- Case reports
- Case series
- National surveys
- One randomized multicenter controlled trial (12 pts) (*EULAR abstract 2020*)
- Recently terminated randomized, double-blind, placebo-controlled phase III (NCT03265132) (*Clinical Trials, 2020*)

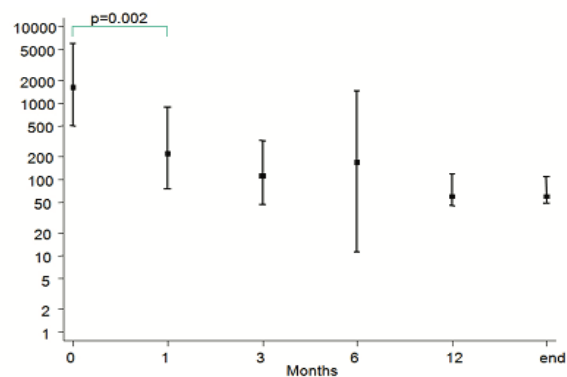


Efficacy and long-term follow-up of IL-1R inhibitor anakinra in adults with Still's disease: a case-series study

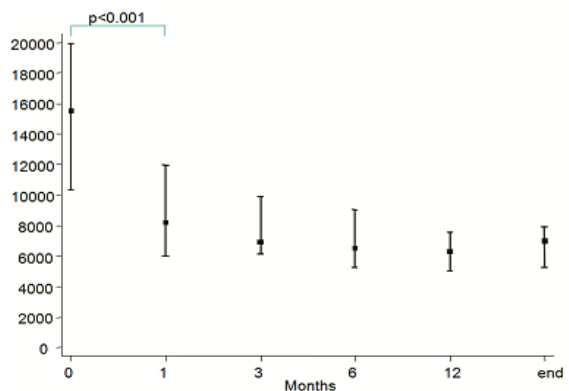
CRP



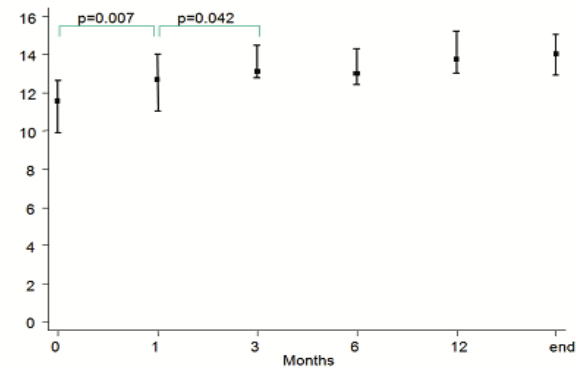
Ferritin



WBCs



Hemoglobin



CANAKINUMAB - long acting anti-IL-1b monoclonal antibody

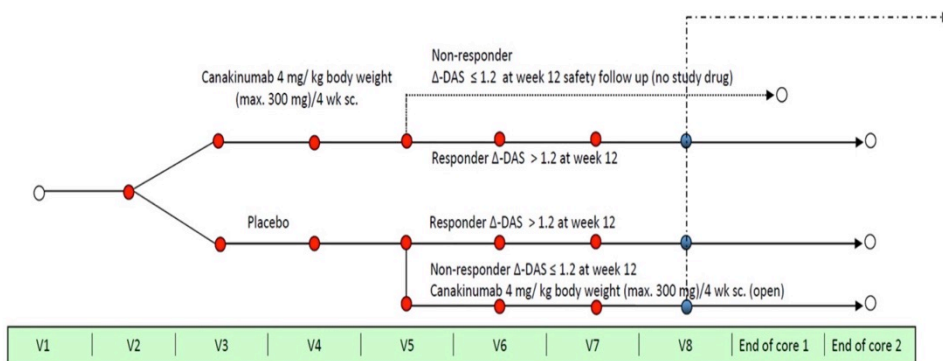
4 mg/kg up to max. 300 mg per month subcutaneously

In total < 100 patients

- Case reports
- Case series
- One randomized placebo-controlled, double-blind multicentre phase 2 trial (CONSIDER) was terminated prematurely due to enrolment issues (18 patients)
- Post hoc analysis from randomized trials in adolescents with sJIA led to the approval of the drug for adults based on the concept that sJIA and AOSD are a single disease entity.

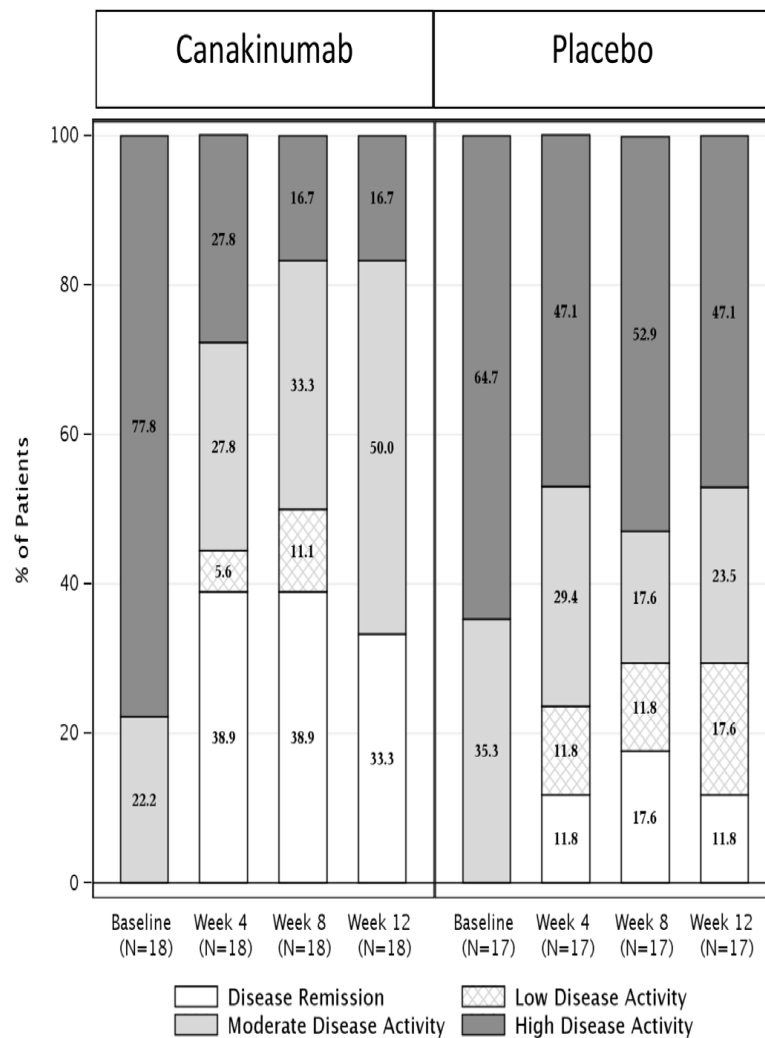
Canakinumab for Treatment of Adult-Onset Still's Disease to Achieve Reduction of Arthritic Manifestation (CONSIDER): phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, investigator-initiated trial

N=18 pts CKN vs. 18 pts placebo



Previous anakinra	n (%)	12 (66.7)
Previous TNF inhibitors	n (%)	6 (33.3)
Previous tocilizumab	n (%)	4 (22.2)

Primary end point NOT met



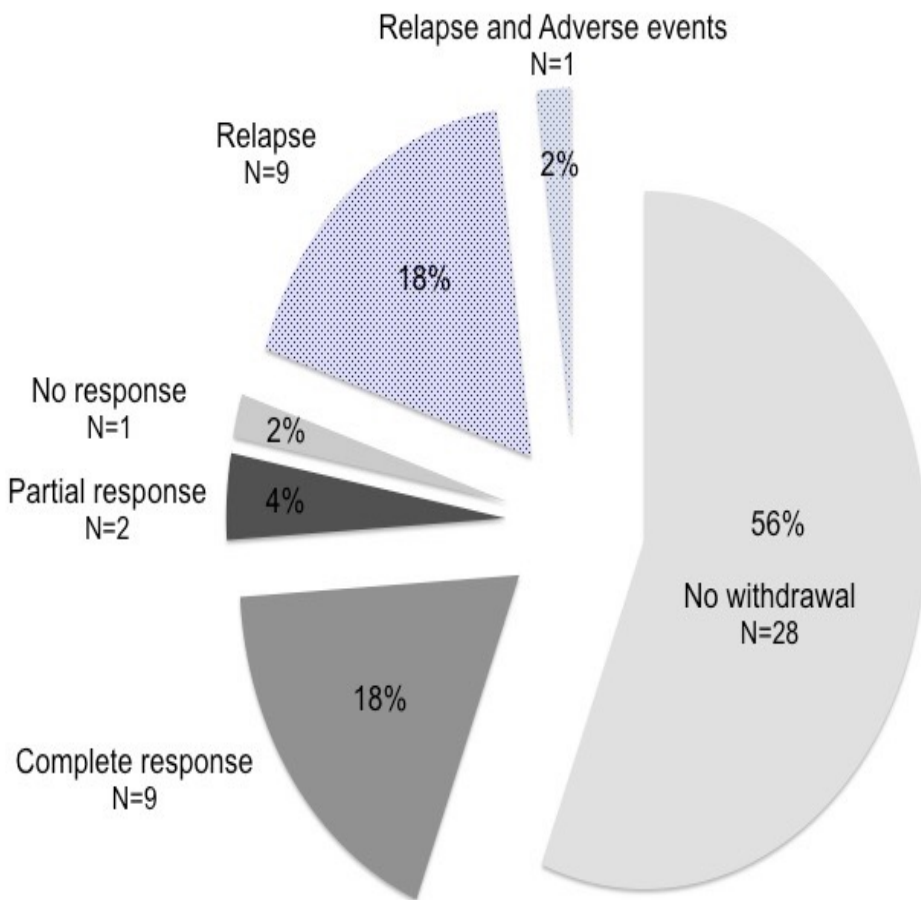
Outcome of refractory to conventional and/or biologic treatment adult Still's disease following canakinumab treatment: Countrywide data in 50 patients

K. Laskari^{a,*}, M.G. Tektonidou^a, C. Katsiari^b, P. Athanassiou^c, D. Dimopoulou^d, C. Gerodimos^e, C. Salamaliki^f, C. Papagoras^g, L. Settas^h, D. Vassilopoulos^a, P.V. Voulgariⁱ, M. Zakalka^h, A. Georgiadis^j, G. Gkoni^k, D. Daoussis^f, T. Dimitroulas^d, C. Iliou^l, I. Kallitsakis^m, E.P. Grikaⁿ, C. Mavragani^a, D. Pikazis^a, J. Raftakis^o, T. Sarikoudis^p, N. Kougkas^q, D. Soukera^r, E. Theodorou^s, P. Tsatsani^t, E. Tsiakou^u, P. Vlachoyiannopoulos^a, G. Vosvotekas^v, P.P. Sfikakis^a

- 50 adult pts – 11 juvenile / 39 adult onset disease
- Active disease resistant to GCs (n=11), csDMARDs (n=34) or bDMARDs (n=30)
- 150-300mg every 4 (n=47) or 8 weeks (n=3)
- Combination therapy or monotherapy (n=7)
- Median follow-up of 27 (3-84) months

Outcomes

Drug withdrawal rates by cause at last visit:



- Improvement within 1 month in most parameters.
- Different dosing schemes may be efficient.
- **Efficacy in anakinra- and TCZ-resistant cases.**
- Pts treated with >2 biologics in the past were less likely to achieve complete response (Exp(B) 0.1, $p=0.007$).
- Disease outcome irrespective of age at disease onset and of combination vs. monotherapy.
- **Tx de-escalation was safe in responders (relapses 7%). Relapses more frequent after Tx D/C (52% vs. 22% during Tx; 35% higher risk, $p=0.039$) - most cases successfully treated with CKN re-initiation or intensification.**
- MAS was successfully treated in 1 pt and led to treatment cessation in 2 other pts.
- Severe infections: 4%; severe leucopenia: 1 pt

Rilonacept – intermediate-acting IL1 trap fusion protein

The RAndomized Placebo Phase Study Of Rilonacept in the Treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (RAPPORT)

Rilonacept (initial dose 4.4 mg/kg up to 320 mg sc, maintenance 2.2 mg/kg up to max 160 mg sc/week) or placebo

- Shorter time to response and higher response rate, also in anakinra-resistant cases

Rilonacept in adult-onset Still's disease

100–320 mg/week

Reports of rilonacept use in refractory adult-onset Still's disease

	Degree of remission			Steroid use			
	n	Full	Partial	None	n	Stopped	Reduced
<i>Case reports</i>							
[42]	2	0	2	0	-	-	-
[43]	3	3	0	0	3	3	0
[40]	1	0	1	0	-	-	-
<i>Case series</i>							
[44]	5	3	2	0	5	-	3
TOTALS	11	6 (55%)	5 (45%)	0	8	3 (38%)	3 (38%)

- Rapid control of syst. symptoms, and often joint symptoms
- Very few AEs, except for 2 mycobacterial infections, and 1 SAE of MAS.

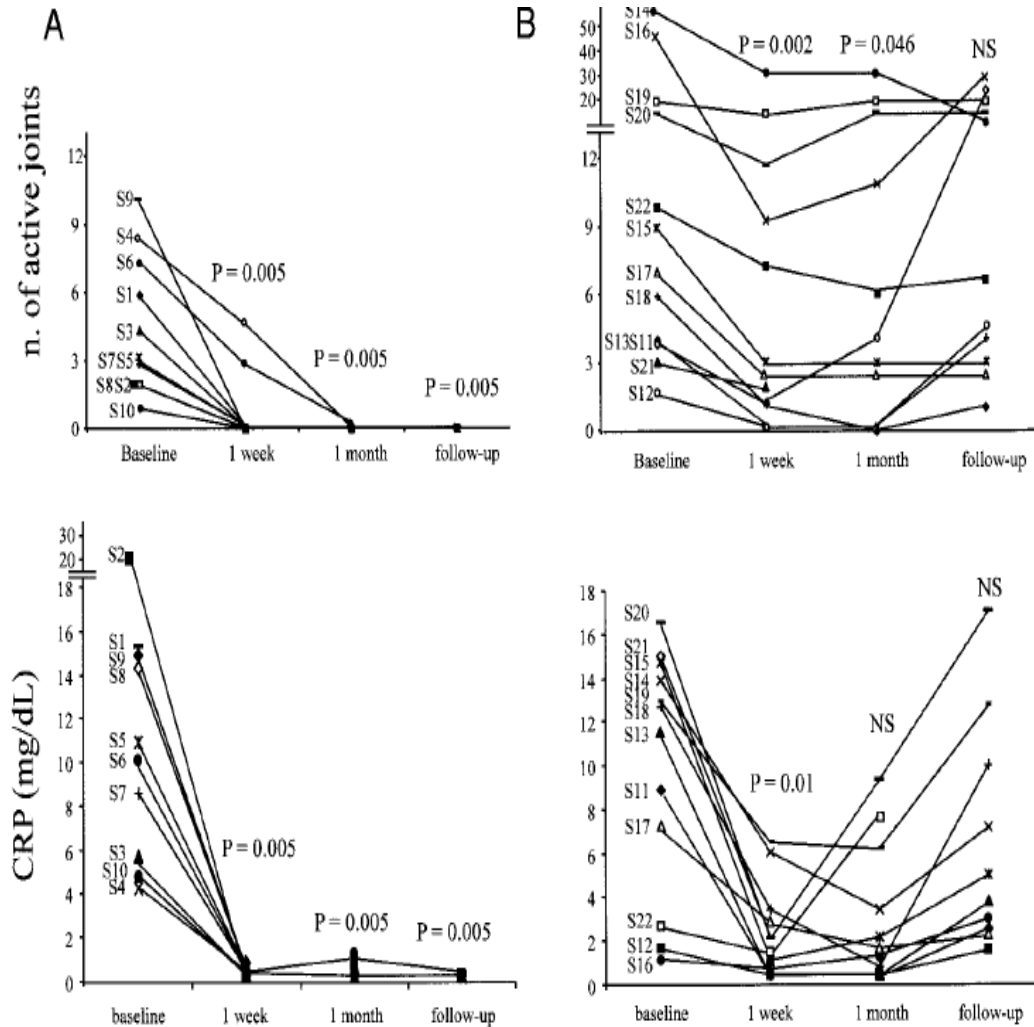
Clinical and laboratory data before and after rilonacept

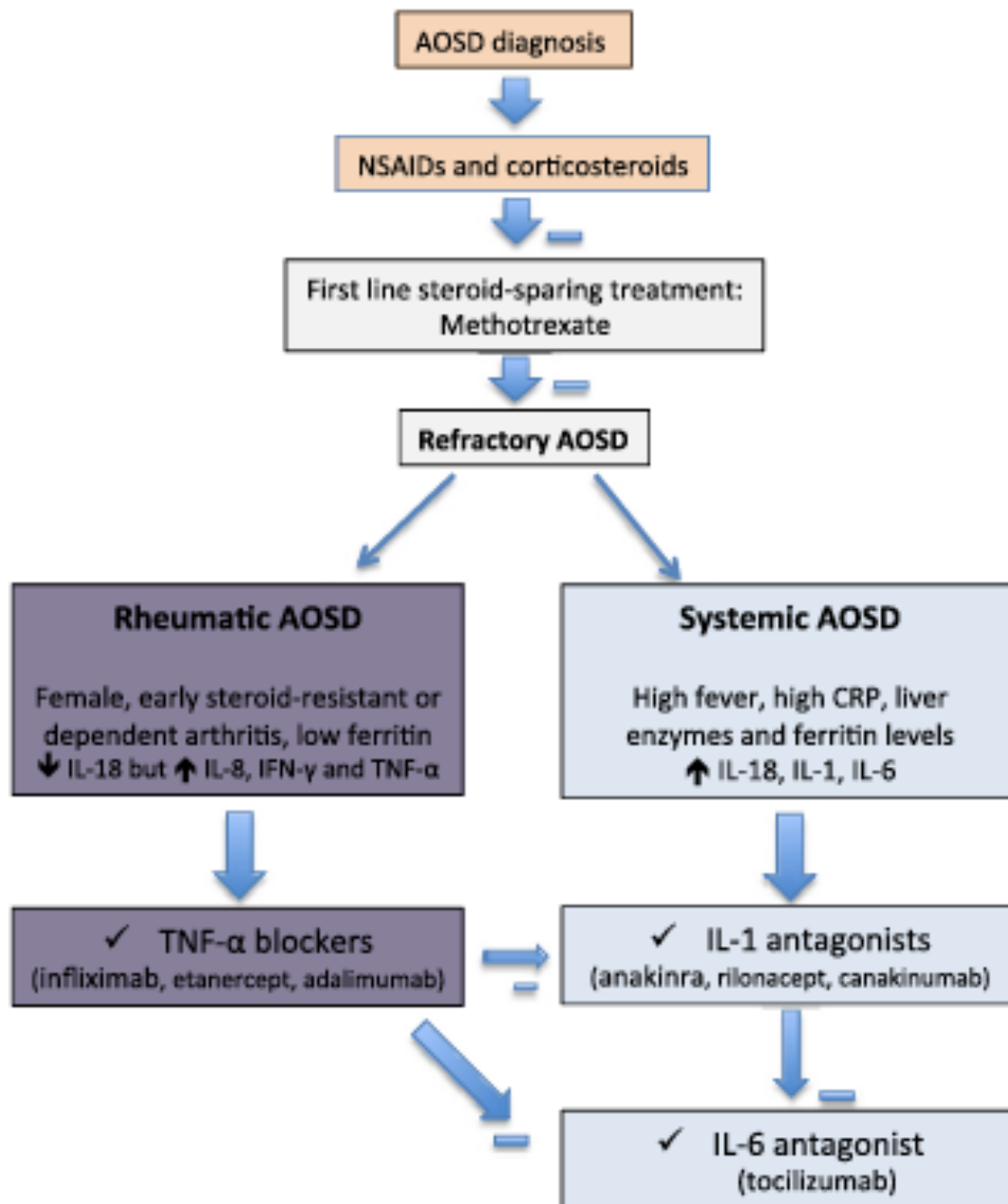
	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Age (years)/sex	44 F	41 F	36 F
Fever (°F)	100.7→98.2	105.7→98	100.8→98.6
Rash	Yes→No	Yes→No	Yes→No
Swollen joints	6→0	6→0	8→0
White blood cells/mm ³	19.2→10.2	5→3.5	8.8→6.0
CRP (mg/L)	26→3	21→0.6	0.3→0.02
ESR (mm/h)	33→10	32→1	80→2
Ferritin (ng/mL)	1125→94	1486→111	4523→58
Methotrexate dose (mg)	20	0	15
Prednisone dose (mg)	60→0	20→0	20→0

Remission and steroid sparing in adult-onset Still's disease with anti-IL-1 treatments

Agent	Frequency
<i>(A) Remissions with anti-IL-1 agents (%)</i>	
Anakinra	~80%
Anakinra	73% (full) 91% (full or partial)
Rilonacept	55% (full) 100% (full or partial)
Canakinumab	75% (full) 100% (full or partial)
<i>(C) Steroid use with anti-IL-1 agents (%)</i>	
Anakinra	37% (lowered)
Anakinra	29% (stopped) 68% (lowered)
Rilonacept	38% (stopped) 76% (lowered)
Canakinumab	25% (stopped) 100% (lowered)

The Pattern of Response to Anti-Interleukin-1 Treatment Distinguishes Two Subsets of Patients With Systemic-Onset Juvenile Idiopathic Arthritis





Νεότερες στοχευμένες θεραπείες στη νόσο Still's ενηλίκων

- **IL-1 inhibitors**

Anakinra; Canakinumab; Rilonacept

- **IL-6 blockade**

Tocilizumab, Sarilumab

- **JAK kinase inhibitors**

Tofacitinib; Baricitinib

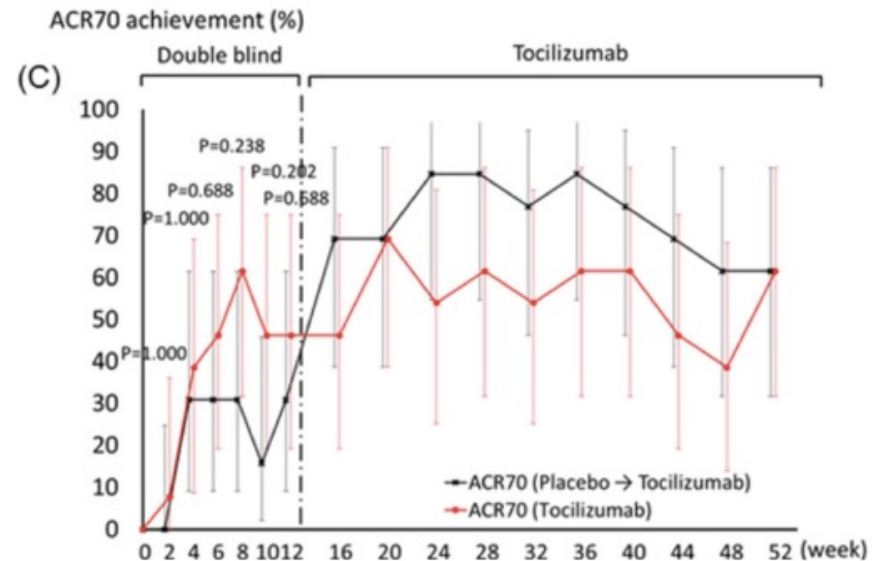
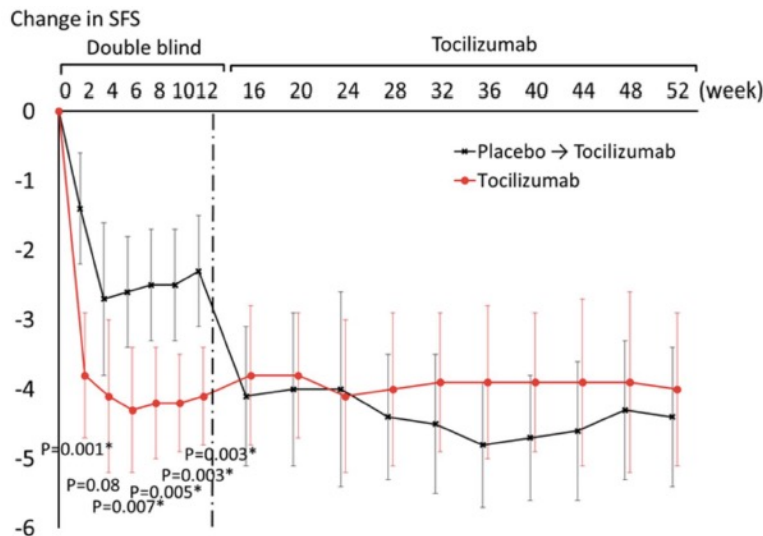
- **IL-18 blockade**

Tadekinig alpha

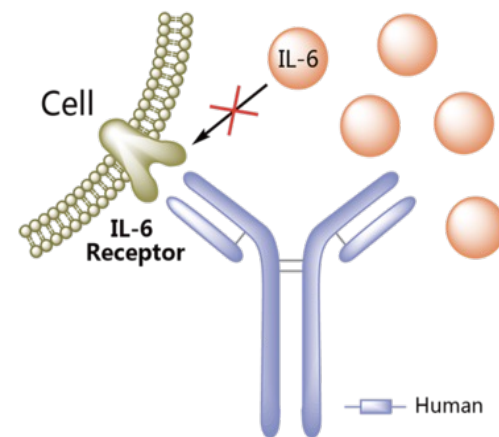
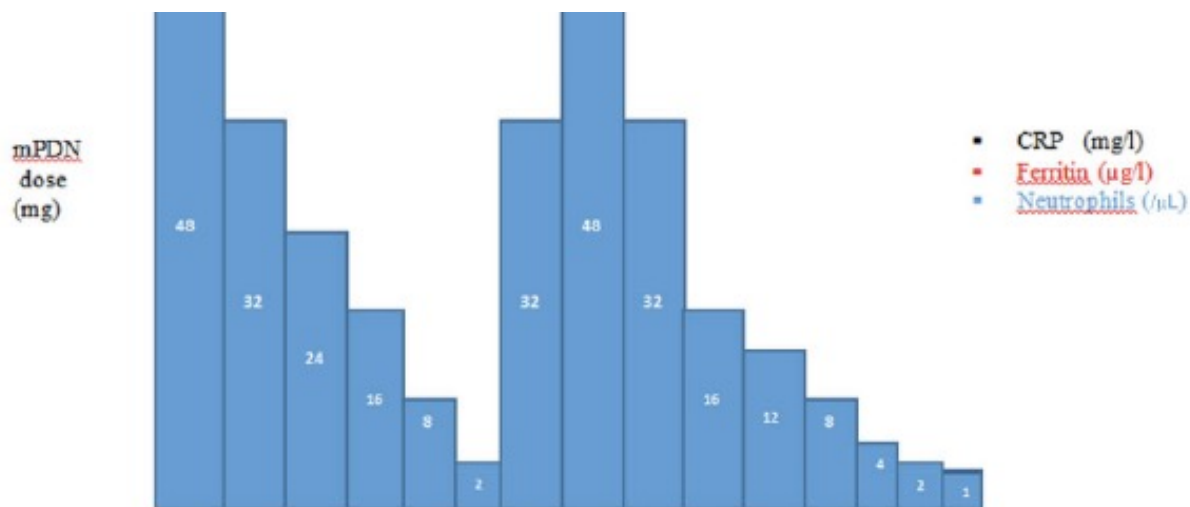
Tocilizumab in patients with adult-onset still's disease refractory to glucocorticoid treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial

Tocilizumab 8 mg/kg *or* placebo iv every 2 weeks during the 12-week, double-blind phase, subsequently open-label tocilizumab for 40 weeks.

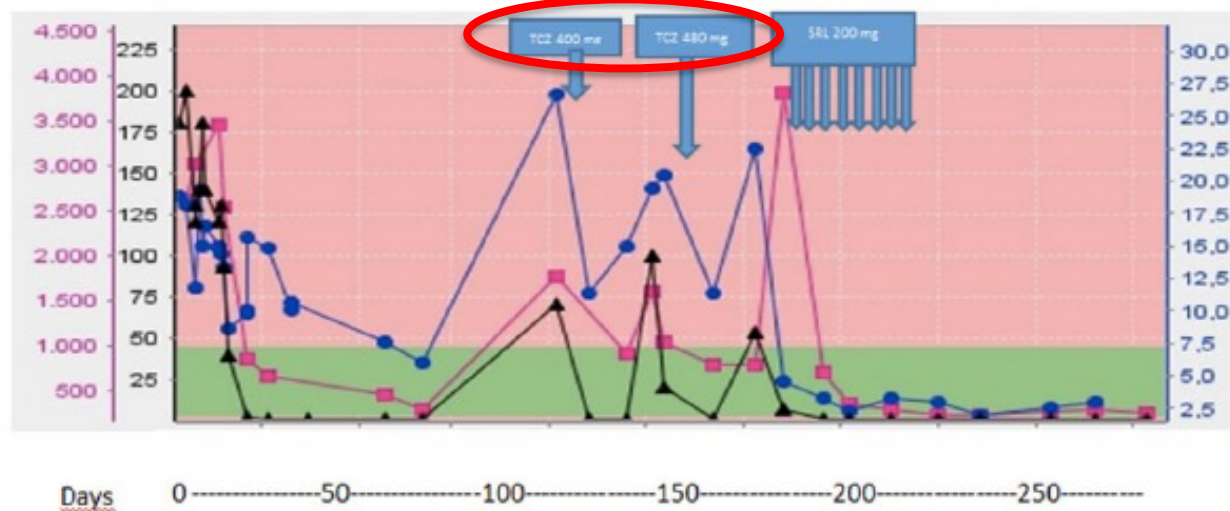
N=27 pts



Efficacy of sarilumab in adult-onset Still's disease as a corticosteroid-sparing agent



fully human anti-IL-6R monoclonal IgG1 antibody



Ανθεκτική νόσος σε Tocilizumab

Νεότερες στοχευμένες θεραπείες στη νόσο Still's ενηλίκων

- **IL-1 inhibitors**

Anakinra; Canakinumab; Rilonacept

- **IL-6 blockade**

Tocilizumab, Sarilumab

- **JAK kinase inhibitors**

Tofacitinib; Baricitinib

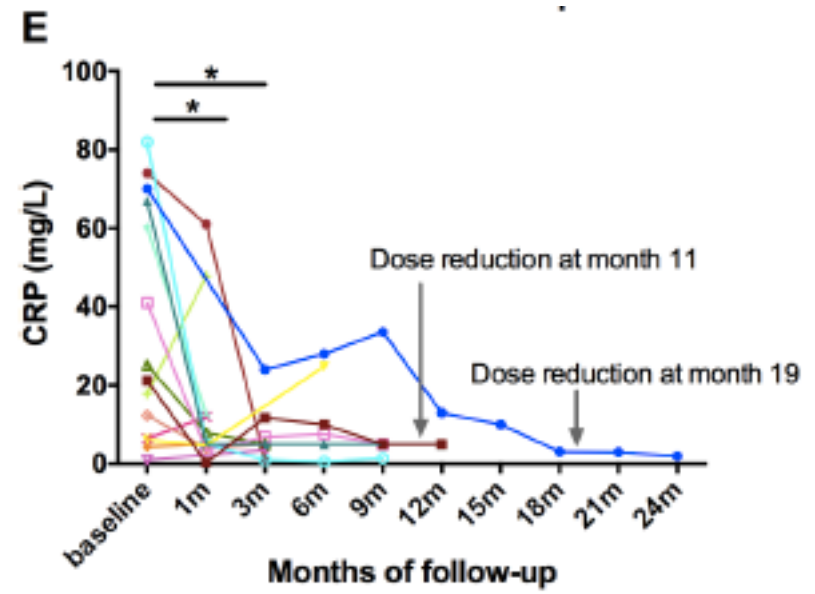
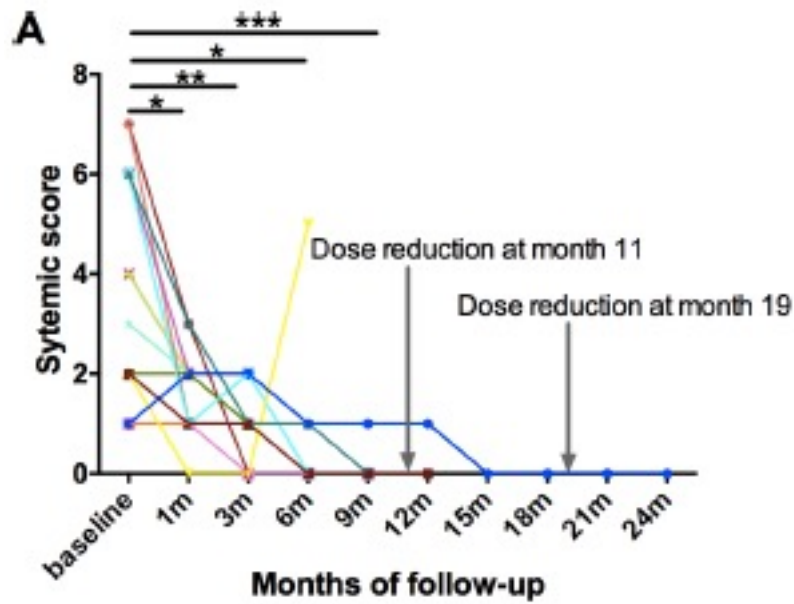
- **IL-18 blockade**

Tadekinig alpha

Tofacitinib in refractory adult-onset Still's disease: 14 cases from a single centre in China

Πλήρης ύφεση 50% εντός 1-16 μηνών

Συμπεριλαμβανόμενοι και ασθενείς με νόσο ανθεκτική σε IL-1 ή IL-6 αναστολείς



Exemplary data: Treatment of refractory AOSD pts

Treatment of refractory adult onset Still's disease with combination anakinra and baricitinib therapy

Case report: νόσος πολυανθεκτική σε προηγούμενες βιολογικές θεραπείες

Ladhari et al. Rheumatology 2019

Autoinflammatory disorders

RMD
Open

Rheumatic &
Musculoskeletal
Diseases

CLINICAL CASE

Mixed results with baricitinib in biological-resistant adult-onset Still's disease and undifferentiated systemic autoinflammatory disease

Mark Kacar,¹ John Fitton,² Andrew K Gough,³ Maya H Buch ¹,
Dennis G McGonagle,² Sinisa Savic ^{2,4}

Key messages

What is already known about this subject?

- ▶ Cytokine inhibition (IL-1 and IL-6) using biologicals is now established treatment approach in AOSD.

What does this study add?

- ▶ JAKi should be tried in patients who fail biologics 3.

How might this impact on clinical practice?

- ▶ Additional studies are needed to determine optimal place for use of JAKi in treatment AOSD.

Νεότερες στοχευμένες θεραπείες στη νόσο Still's ενηλίκων

- **IL-1 inhibitors**

Anakinra; Canakinumab; Rilonacept

- **IL-6 blockade**

Tocilizumab, Sarilumab

- **JAK kinase inhibitors**

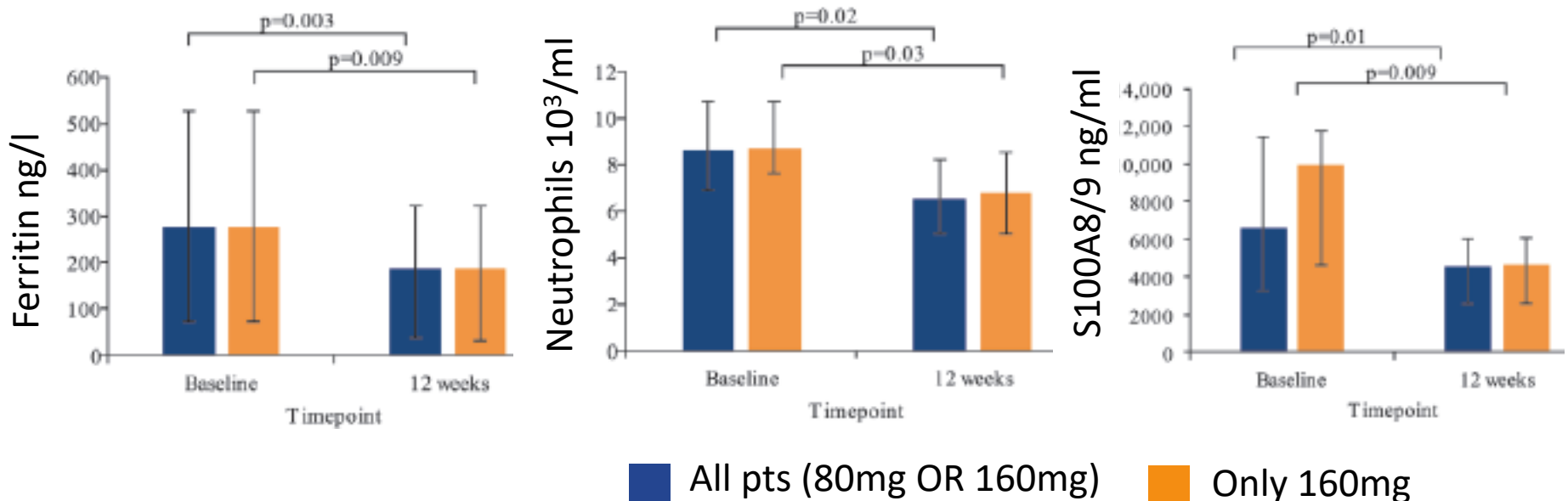
Tofacitinib; Baricitinib

- **IL-18 blockade**

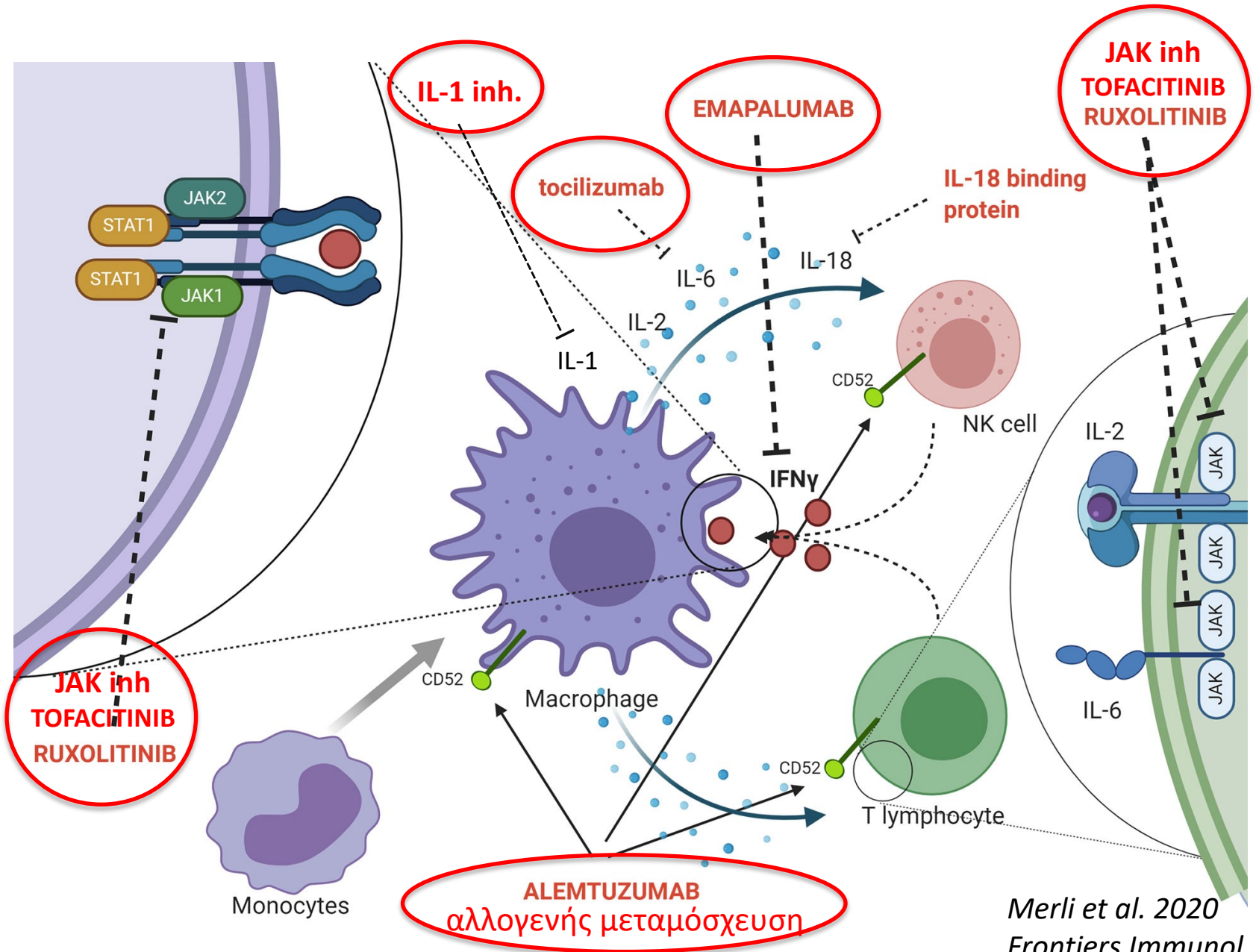
Tadekinig alpha

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

- 23 ασθενείς με νόσο ανθεκτική σε scDMARDs ή/και bDMARDs
- IL-18 binding protein Tadekinig alpha sc 80mg ή 160mg 3x/εβδ ± csDMARD
- Στις 3 και 12 εβδ ανταποκρίθηκαν 50% των ασθ. (>50% μείωση CRP, χωρίς πυρετό)
- Παρόμοια ανταπόκριση σε ασθ. με και χωρίς αρθρική προσβολή
- D/C: αντίδραση στο σημείο της ένεσης, n=3; τοξική οπτική νευροπάθεια, n=1



Treatment for MAS



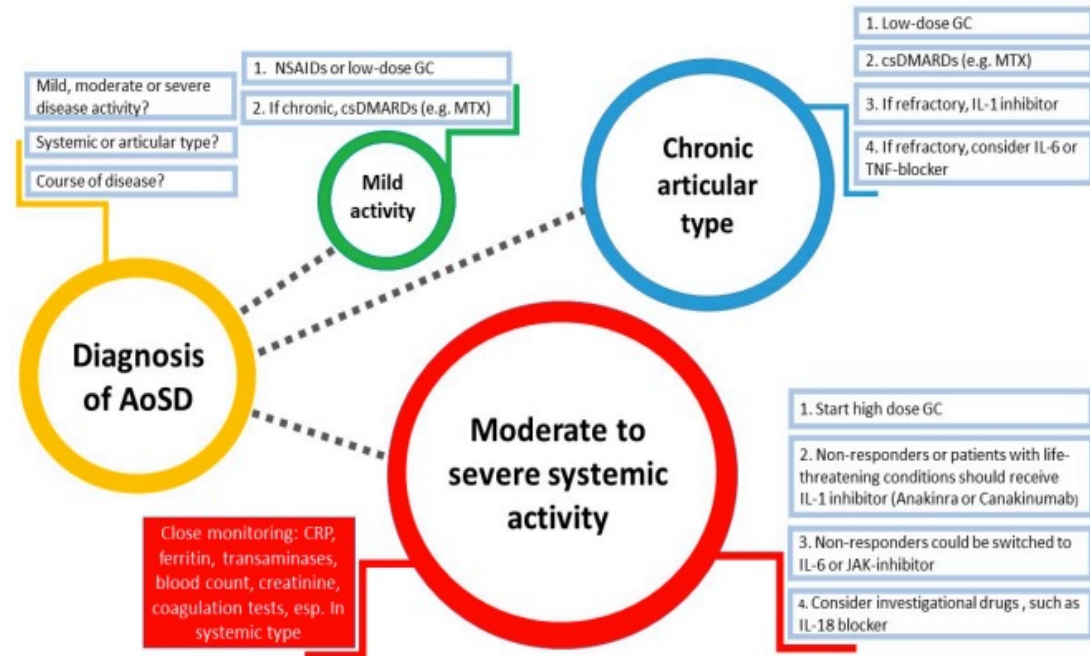
IL-1 αναστολείς και MAS

- Έχουν περιγραφεί περιστατικά όπου το αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο εμφανίστηκε μετά την έναρξη θεραπείας με IL-1 αναστολείς.
- Ωστόσο, σημαντικός αριθμός ασθενών με αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο έχει αντιμετωπιστεί επιτυχώς με αναστολείς της IL-1.

Είναι άγνωστος ο αιτιοπαθογενετικός μηχανισμός που συσχετίζει την εμφάνιση MAS με τις αντι-IL-1 θεραπείες σε κάποιους ασθενείς.

Αναμένουμε σαφείς διεθνείς οδηγίες για τον ορισμό της ήπιας – σοβαρής νόσου και την εξατομικευμένη επιλογή θεραπείας

- *Mild ?*
- *Moderate ?*
- *Severe ?*
- *Chronic articular ?*
- *Chronic systemic ?*

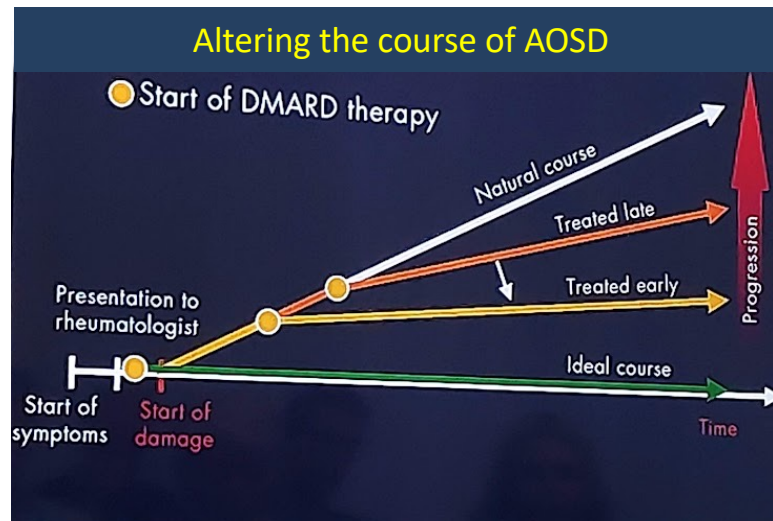


Πότε είναι το ιδανικό χρονικό παράθυρο για έναρξη θεραπείας?

Πρώιμη έναρξη αγωγής σχετίζεται με καλύτερη έκβαση νόσου?

- υπάρχουν μέχρι στιγμής βιβλιογραφικά δεδομένα στη sJIA

Window of opportunity for AOSD?



Διεθνείς οδηγίες σχετικά με τη θεραπευτική στρατηγική βάσει στόχου ? “Treat to target”

- Βιολογική θεραπεία ως 1^η επιλογή?
- Υφεση κλινική? Εργαστηριακή? Και τα δύο?
- Υφεση χωρίς GC? Στόχος 3-6 μήνες?
- Μείωση βιολογικών σε ύφεση και πότε?

Hinze et al. *Pediatric Rheumatology* (2018) 16:7
DOI 10.1186/s12969-018-0224-2

Pediatric Rheumatology

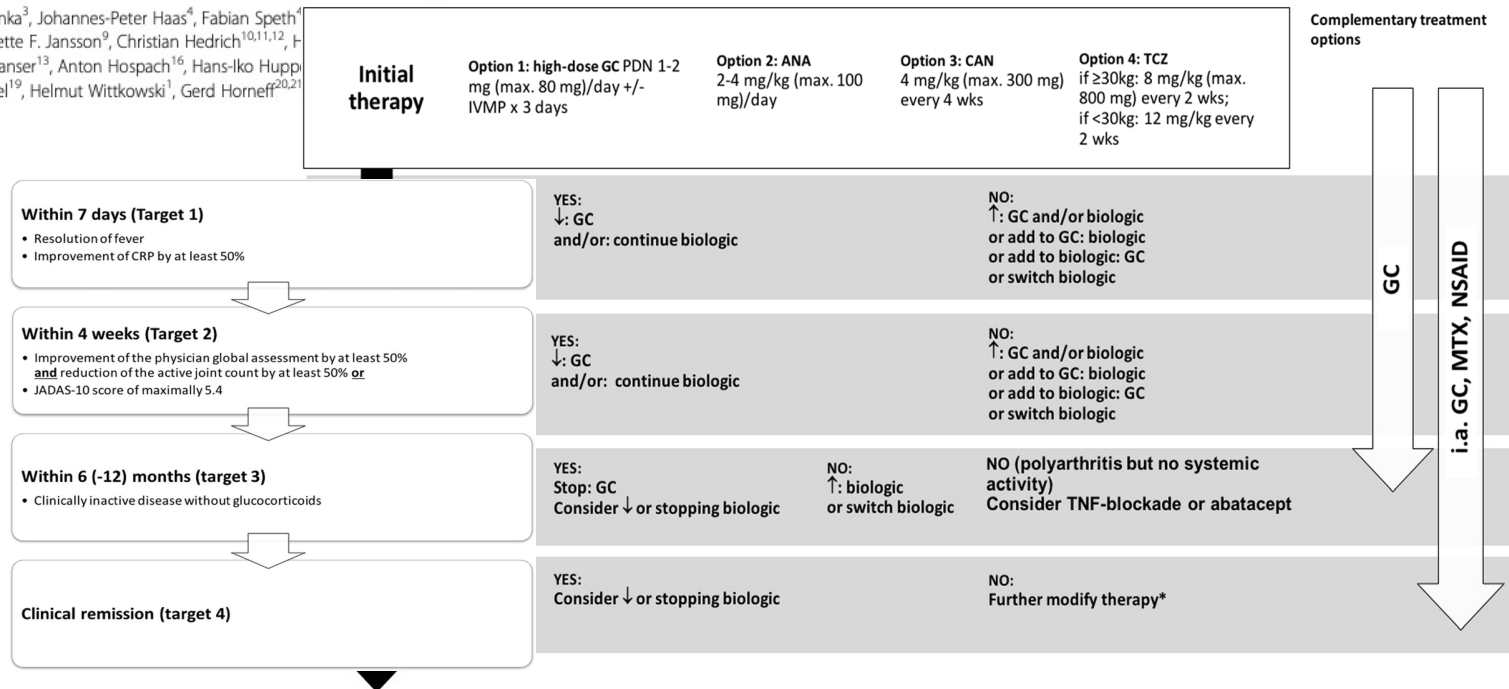
RESEARCH ARTICLE

Open Access



Practice and consensus-based strategies in diagnosing and managing systemic juvenile idiopathic arthritis in Germany

Claas H. Hinze^{1*}, Dirk Holzinger^{1,2}, Elke Lainka³, Johannes-Peter Haas⁴, Fabian Speth⁵,
Nikolaus Rieber^{6,7}, Markus Hufnagel⁸, Annette F. Jansson⁹, Christian Hedrich^{10,11,12}, J-
Thomas Berger¹⁴, Ivan Foeldvari¹⁵, Gerd Ganser¹³, Anton Hospach¹⁶, Hans-Iko Hupp¹⁷,
Ulrich Neudorf³, Elisabeth Weißbarth-Riedel¹⁹, Helmut Wittkowski¹, Gerd Horneff^{20,21}
SJA project collaborators



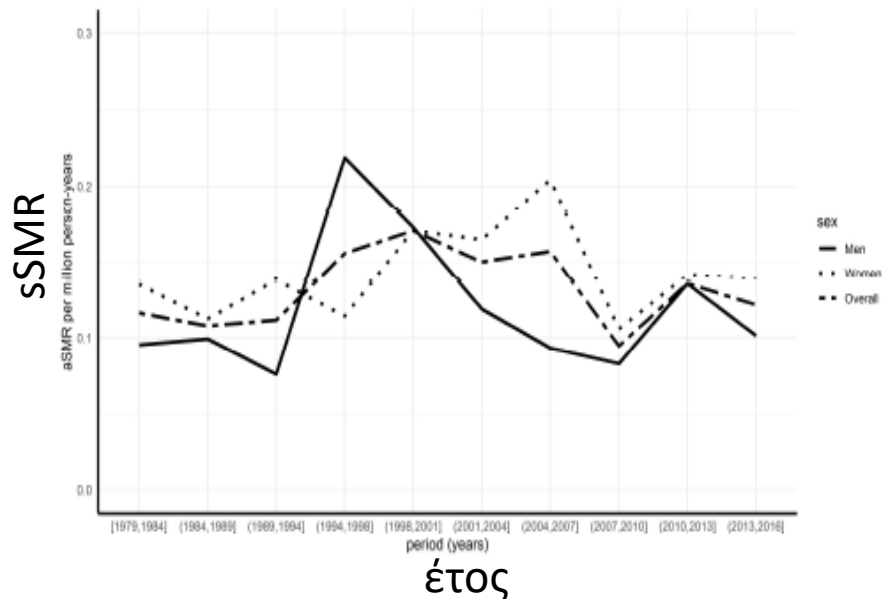
Διάγραμμα παρουσίας

- Νόσος του Still - Ορισμός
- Επιδημιολογία
- Παθογένεια
- Κλινικοεργαστηριακές εκδηλώσεις
- Διάγνωση
 - κριτήρια
 - βιοδείκτες
- Μέτρηση ενεργότητας νόσου
- Επιπλοκές
 - σοβαρές επιπλοκές και χρόνιες βλάβες
 - MAS (σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγου)
- Θεραπεία
- **Πρόγνωση**
 - θνησιμότητα

Θνησιμότητα

Publication	Country	Type of study	Total patients	Mortality (%)
Balci_2015	Turkey	Retrospective	42	2.3
Ekbote_2018	India	Retrospective	34	8.8
Gerfaud-Valentin_2014	France	Retrospective	57	5.2
Kim_2012	Korea	Retrospective	54	9.3
Kim_2014	Korea	Retrospective	82	2.4
Mehta_2019	USA	Retrospective	5820	2.6
Ruscitti_2016	Italy	Retrospective	100	16
Ruscitti_2018	Italy	Retrospective	119	16
Wang_2020	China	Retrospective	447	4.5
Zeng_2009	China	Retrospective	61	9.8

Still's Disease Mortality Trends in France, 1979–2016: A Multiple-Cause-of-Death Study



- Cardiovascular diseases 18.8%
- Infections 16.2%
- Blood disorders 7.1%
including cases with MAS

Προγνωστικοί δείκτες επιβίωσης/θνησιμότητας

