

NEDENİ BİLİNMEYEN ATEŞ: 57 VAKA BİLDİRİSİ

Bülent SAKA, Nilgün ERTEN, M. Akif KARAN, Cemil TAŞÇIOĞLU,
Murat DİLMENER, Abdülkadir KAYSI*

ÖZET

Nedeni bilinmeyen ateş (NBA), 38.3°C'nin üzerinde, en az 3 haftadır süren ve 1 hafta boyunca tetkik edilmesine rağmen nedeni belirlenemeyen ateş olarak tanımlanmaktadır. Bu çalışmada 1998-2003 yılları arasında servisimizde yatırılan ve NBA kriterlerini taşıyan 57 vakayı derledik. Hastaların median yaşı 44 (17-84) olup 26'sı erkek (%46) ve 31'i kadındı (%54). NBA vakalarının 24'ünden infeksiyonlar sorumlu bulundu (%42). Infeksiyon saptanan bu grup içinde 12 vakada tüberküloz (%21) ve 5 vakada ise bruselloz (%9) saptandı. On vakada (%18) malignite, 17 vakada (%30) inflamatuvar romatizmal hastalık tespit edilirken 6 vakada (%10) ateşin nedeni bulunamadı. Ülkemizde en sık rastlanılan NBA nedeni infeksiyonlar olup bu grup içinde tüberküloz ve bruselloz ilk sırada akla gelmelidir.

Anahtar kelimeler: Nedeni Bilinmeyen Ateş

SUMMARY

Fever of Unknown Origin: 57 case reports. Fever of unknown origin (FUO) is defined as a temperature higher than 38.3 degrees C on several occasions and lasting longer than 3 weeks, with a diagnosis that remains uncertain after 1 week of investigation. In this study we reviewed 57 patients with FUO hospitalized in our clinic between 1998 and 2003. The median age of the patients was 44 (17-84, 26 male [46%] and 31 female [54%]). In 24 patients (42%), infections were found responsible from FUO. In the infection group, tuberculosis was the leading cause with 12 patients (21%) followed by brucellosis with 5 patients (9%). Inflammatory rheumatic diseases were diagnosed in 17 patients (30%) while malignities were found in 10 patients (18%). In 6 patients (10%) no etiology could be found. Infections especially tuberculosis and brucellosis are the leading causes of FUO in our country.

Key words: Fever of Unknown Origin.

GİRİŞ

Uzun yıllardır nedeni bilinmeyen ateş tanımına uyan hastalardan oluşan seriler bildirilmektedir. Bazen nadir hastalıklar, bazen de sık görülen hastalıkların ortaya çıkış şeklinin beklenenden farklı oluşu nedeni bilinmeyen ateşin (NBA) etyolojisini oluşturmaktadır. Yeni laboratuvar ölçüm tekniklerinin geliştirilmesi, girişimsel radyolojideki ilerleme, bazı hastalıkların tüm dünyada sıklığı azalırken bazı yeni terminolojilerin ortaya çıkması, birçok konuda oluşan geniş bilgi birikimi, sosyo-ekonomik ve toplumsal değişimler NBA'in etyolojisinde rol alan hastalıkların sıklığını etkilemektedir. Bu konudaki verilerin zaman zaman değerlendirilmesi tanı koy-

mada karşılaşılan güçlüklerin aşılabilmesinde yol gösterici olacaktır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada 1998-2003 yılları arasında kliniğimizde takip edilen ve NBA kriterlerine uyan 57 vaka incelendi. Hastaların rutin biyokimya, eritrosit sedimentasyon hızı, kan sayımı, idrar tetkiki, direkt akciğer grafisi ve kan, idrar, boğaz ve dışkı kültürleri, Grubal-Widal ve Wright aglütinasyon testleri ile kalın damla preparatı incelendi. Klinik bulguların ışığında çeşitli radyolojik görüntüleme yöntemleri (ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans inceleme, vb.),

antinükleer antikor, nadir virüslerin serolojisi, anti-HIV antikor, kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi incelendi. Gerekliğinde ilgili doku biyopsisi veya tanısal laparotomi yapıldı.

Tablo 1. Vakaların etyolojik sınıflandırılması

TANI	VAKA SAYISI (%)	
İNFEKSİYONLAR	24	42
Bakteriyel	24	
Tüberküloz	12	
Bruselloz	5	
Endokardit	2	
Bakteriyemi	2	
Leptospirozis	1	
Mediterranean spotted fever	1	
Karaciğer absesi	1	
İNFLAMATUVAR ROMATİZMAL HASTALIKLAR	17	30
Erişkin Still Hastalığı	6	
SLE	2	
PAN	1	
RA	1	
Wegener Granulomatosis	1	
Takayasu Hastalığı	1	
FMF	1	
Temporal Arteritis	1	
Hipersensitivite Vaskülit	1	
Nekrotizan Vaskülit	1	
Crohn Hastalığı	1	
MALİGNİTELER	10	18
Hematolojik	3	
NHL	1	
Hodgkin Hastalığı	1	
Primer Splenik Lenfoma	1	
Solid	7	
Metastatik Adenokarsinom	3	
Mide Adenokarsinomu	2	
Mezoteliyoma	1	
Serebellopontin Tümör	1	
NEDENİ BELİRLENEMEYEN	6	10

SONUÇLAR

Hastaların median yaşı 44 (17-84) olup 11 hasta geriatric yaş grubundaydı. Hastaların 26'si (%46) erkek ve 31'i (%54) kadındı. Hastaların 13'ü (%23) daha önce başka bir üniversite veya eğitim hastanesinde tetkik edilmişti. Yedi hasta (%12) daha önce bir devlet hastanesinde incelenmişken 21 hasta (%37) özel bir hekim, 4 hasta (%7) fakülte içi başka bir klinik tarafından değerlendirilmiş ve 12 hasta ise (%21) ilk kez acil servisimizde veya genel dahiliye polikliniğimizde görülmüş ve servise yatırılmıştır.

Ortalama ateş süresi 78.1 gün olup 25 gün ile 1.5 yıl arasında değişmekteydi. Kırk sekiz hastada (%84) ateş süresi 3 aydan kısaydı. Bir bruselloz tanısı konan vaka dışında 23 enfeksiyon vakasında ateş sürekli tarzdaydı. Enfeksiyon vakalarında ateş genellikle titreme ile ortaya çıkmakta ve terleme görülmekteydi. Malignitelere ise titreme olmaksızın çıkan ateş ve terleme görülmekteydi. Ateş daha çok geceleri oluyordu.

Hastaların etyolojik dağılımı Tablo 1'de görülmektedir. Enfeksiyon hastalıkları 24 (%42) vaka ile NBA'in en sık nedeni olarak bulundu. En sık rastlanılan enfeksiyonlar 12 vakada tüberküloz (%21)

ve 5 vakada bruselloz idi (%9). Altı vakada (%10) NBA etyolojisi aydınlatılmadı.

Tüberküloz tanısı konulan 12 hastanın biri pulmoner, 9'u ekstrapulmoner ve ikisi de milier tüberkülozdu. Bu hastaların 3'ünde tanı biyopsi incelemede saptanan kazeifikasyon nekrozu içeren granümatöz oluşumlar ile (karaciğer, lenf nodu ve transbronşiyal), birinde kemik iliğinden BACTEC kültür besiyerinde üreme ile, 3 hastada karaciğerde granümatöz hepatit histolojisi ve 4 hastada da eksudatif peritonit bulguları yanında klinik bulgular, aile anamnezi ve PPD pozitifliği ile konuldu.

Toplam 50 invaziv inceleme yapıldı. On üç hastaya yapılan kemik iliği biyopsilerinin 11'inde normosellüler görünüm saptandı. Diğer biyopsilerde ise lenfositten fakir Hodgkin hastalığı ve adenokarsinom metastazı ile uyumlu bulgular saptandı. On iki hastaya karaciğer biyopsisi uygulandı ve 6 hastada patolojik bulgu saptandı (biri kazeöz karakterde olmak üzere toplam 4 hastada granülatöz hepatit, adenokarsinom metastazı ve

karaciğer abse drenajının histolojik incelemesinde bol nötrofil). Altı hastaya böbrek biyopsisi uygulandı ve 3 vakada lupus nefriti ile uyumlu bulgular saptandı. Diğerlerinde sırasıyla nekrotizan glomerulonefrit ile amiloidoz, Wegener granümatozu ve glomerüller mezangial proliferasyon içeren segmental glomeruler skleroz saptandı. Üç hastaya yapılan temporal arter biyopsilerinin sadece birinde pozitif bulgu saptandı. Bir hastaya yapılan kas ve sinir biyopsisi ile poliarteritis nodosa tanısı konuldu. Üç hastaya yapılan lenf nodu biopsilerinin ikisinde sırasıyla tüberküloz ve adenokarsinom metastazı saptandı, birinde ise reaktif adenit bulundu.

Görüntüleme yöntemleri özellikle malignitelere ve tüberküloz vakalarında tanıya gidilmede yardımcı olmuştur.

TARTIŞMA

Sebebi belirlenemeyen ve kendi kendini sınırlayan bazı infeksiyonlar seyrinde beklenen ateş süresinin aşılmasına rağmen gerile-

Tablo 2. Ülkemizdeki NBA serilerinde etyolojik dağılım

TANI	Çalangu ve ark. 1976-83 N=70 (%)	Çalangu ve ark. 1989 N=40 (%)	Tabak ve ark. 1984-94 N=50 (%)	Karan ve ark. 1990-94 N=26 (%)
İNFEKSİYON	45 (64)	21 (52.5)	21 (42)	13 (50)
Tüberküloz	21		15	4
Bruselloz	6		1	3
Endokardit	1		15	4
Viral			2	1
Diğer	17		1	4
İNFLAMATUVAR ROMATİZMAL HASTALIK	7 (10)	7 (17.5)	17 (34)	3 (12)
MALİGNİTELER	8 (11)	8 (20)	8 (16)	5 (19)
Hematolojik	3	4	7	4
Solid	5	4	1	1
Nedeni Belirlenemeyen	3 (4)	2 (5)	2 (4)	4 (15)

meyen ateş varlığında nedeni bilinmeyen ateşten (NBA) bahsedilebilir ⁽¹²⁾. NBA ilk kez 1961 yılında Petersdorf ve Beeson tarafından tarif edilmiş ve 38.3°C'nin üzerinde en az 3 haftadır süren ve hastanede 1 haftalık tetkike rağmen nedeni ortaya konulamayan ateş olarak tanımlanmıştır. Bu tanımlama halen geçerliliğini sürdürmektedir ⁽¹⁰⁾. Durack ve Street 1991'de yeni bir sınıflama ortaya atmış ve klasik tanımlamanın yanısıra nozokomiyal infeksiyonlar, nötropeni ve HIV infeksiyonu ile ilişkili NBA tanımlanmıştır ⁽³⁾. Klasik NBA'te belirtilen en az 1 haftalık hastanedeki inceleme bu son tanımlamada üç klinik vizit veya üç günlük hastanede yatışla sınırlandırılmıştır. Nozokomiyal NBA için, tam kan sayımı sırasında nötrofil sayısı <500/mm³ bulunan hastalarda üç günlük hastanede yatış sırasında en az iki günlük kültür inkübasyonu yapılması sonucu tanının konulmadığı durumlar belirtilmiştir. HIV pozitif olduğu bilinen hastalarda ortaya çıkan ateşin üç günlük hastanede yatış sırasında nedeninin saptanamadığı durumlarda HIV ile ilişkili NBA tanımlanmıştır.

Literatürde rapor edilen geniş çaplı nedeni bilinmeyen ateş serilerinde infeksiyonlar en önde gelen sebep olarak karşımıza çıkmakta ve sıklığı %22.6-36 arasında değişmektedir ^(2,4,7,8,10). Çalışmamızda da infeksiyonlar çoğunluğu oluşturmuştur (%42). Ülkemizde rapor edilen NBA serilerinde de infeksiyon en sık sebep olarak karşımıza çıkmaktadır (%42-65) ^(2,5,11) (Tablo 2). İnfeksiyon grubunda tüberküloz ülkemizde ilk sırada yerlerken Batı ülkelerinden bildirilen yayınlarda ilk sıralarda infektif endokardit, apseler ve diğer infeksiyonlar mevcuttur. Diğer NBA sebepleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Ülkemizde NBA sebebi olarak infeksiyon hastalıkları grubu içinde tüberküloz sıklığı %50 ve üzerindedir ^(2,5,11). Bu serilerde genellikle miliyer dağılımlı akciğer tüberkülozuna rastlanmıştır. Bizim serimizde ise 12

vakanın 9'unda ekstrapulmoner tüberküloz tanısı konulurken iki vakada miliyer dağılımlı akciğer tüberkülozu saptandı. Akciğer tüberkülozu tanısı konulan bir hastanın şikayetleri geceleri yükselen ateş, poliartrit ve boğaz ağrısı şeklinde ortaya çıkmış, infeksiyonlar yanısıra inflamatuvar romatizmal hastalıklar ve maligniteler açısından araştırılmış fakat tanı konulamamış, toraks bilgisayarlı tomografide (BT) subplevral nodüller oluşu ve PPD yüksekliği ile tüberküloz düşünülerek tedavi başlanmıştır. Tüm tüberküloz vakalarında geceleri yükselen ateş yanısıra halsizlik, kilo kaybı, terleme gibi non-spesifik şikayetler mevcuttu ve tanı konulana kadar geçen ortalama sürenin 2 ay olduğu tespit edildi. PPD testi tüm vakalarda pozitif bulundu. Gelişmiş ülkelerde NBA serilerinde tüberküloz sıklığında yıllar içinde azalma olmakla birlikte HIV infeksiyonundaki artış ile yeni tüberküloz vakaları çoğalmaktadır.

Çalışmamızda 24 infeksiyon vakasının 5'inde bruselloz tanısı konulmuştur. Yabancı serilerde oldukça ender olmasına karşın ülkemizdeki serilerde nadir değildir. Wright aglütinasyon testi, hemokültür ve gerekirse kemik iliği kültürü ile tanı konulabilir. Bu hastalarda, aglütinasyon testinin yüksek titrelerde pozitif oluşu ile tanı konulmuştur.

İki vakada infektif endokardit saptanmıştır. Her iki vakada da yaygın vücut ağrısı ve titreme ile yükselen ateş (39-40° C) atakları, fizik muayenede prekordiyal alanda sistolik üfürüm ve bir vakada splenomegali mevcuttu. Bir vakada metisiline dirençli stafilokok, diğer vakada ise alfa hemolitik streptokok ikinci kez alınan kan kültürlerinde üredi. İki vakada da transtorasik ekokardiyografide mitral kapakta yerleşimli vejetasyonlar saptandı, ikinci vakada zeminde romatizmal kalp kapak hastalığı mevcuttu.

Bir vakada başlangıçtan itibaren monoartrit ve poliserozit saptandı ve ileri tetkiklerinde

kalın damla, serolojik yöntemler ve kültür ile leptospiroz tanısı konuldu. Literatür tarandığında leptospirozis ve poliserozit birlikteliğinin oldukça nadir olduğu görüldü (13).

Çalışmamızda vakaların %18'inde maligniteler ve %30'unda inflamatuvar romatizmal hastalıklar saptandı. Daha önceki çalışmalarla karşılaştırıldığında benzer sıklıkta oldukları anlaşıldı. Altı hastada (%10) erişkin Still hastalığı tanısı konulmuştur. Klasik hastalık triadını yüksek ateş, deri döküntüsü ve artrit/artralji oluşturur. Hastalarımızın tümünde oligo/poliartrit bulguları, ikisinde makülopapüler deri döküntüleri ve birinde hepatosplenomegali saptandı. Tüm hastalarda nötrofilik lökositoz, yüksek sedimentasyon ve artmış ferritin değerleri bulundu. Direkt grafilerde eklem aralıklarında dejeneratif değişiklikler yoktu. İnflamatuvar romatizmal hastalıklar grubunda erişkin Still hastalığının ilk sırada olması, tanının klinik bulgular yanısıra ayırıcı tanıda diğer olası sebeplerin elenmesi sonucu konulması ve diğer grup hastalıkların ilerleyen teknikler sayesinde kısa sürede saptanabilmesine bağlanmıştır. Ülkemiz koşullarında ayırıcı tanıya giren en olası hastalıklar arasında tüberküloz, akut romatizmal ateş, infektif endokardit, viral hepatitler, inflamatuvar romatizmal hastalıklar (sistemik lupus eritematoz, mikst bağ dokusu hastalıkları), vaskülitler, maligniteler ve daha nadir olarak HIV enfeksiyonu ve sarkoidoz akla gelmelidir.

Yabancı serilerde NBA vakalarının %9-25'inde detaylı incelemelere rağmen etyoloji saptanamamıştır (4,6,7,8,12). Kesin tanıya ulaşılamayan hastalarda muhtemel tanı göz önünde bulundurularak ampirik tedaviler seçilmiştir. Bu çalışmada da ortaya konulduğu üzere 12 tüberküloz vakasından sadece üçünde tanı biyopsi ile ve birinde kültür ile konulabilmiş diğer vakalarda ise klinik bulgular, PPD pozitifliği, aile anemnezi ve tedaviye cevap ile tanı kesinleşmiştir. Yine

benzer şekilde bir hastamızda ateş, splenomegali ve diğer biyomik değerlerin ışığında primer splenik lenfomadan şüphelenilmiş, hastanın genel durumu ve trombosit sayısı splenektomiye imkan vermemiş, klinik tanı ile başlanan tedavi sonucu hastanın genel durumu kısa süre sonra düzelmiştir.

Görüntüleme yöntemleri son yıllarda NBA sıklığının azalmasında büyük rol üstlenmiştir. Kesin tanı koydurucu olmamakla birlikte bu yöntemler eşliğinde yapılan girişimsel radyolojik incelemeler ile kısa sürede tanı konulabilmektedir. İncelemeler sırasında birçok hastamızda biz de çeşitli görüntüleme yöntemlerinden faydalandık (Solid ve hematolojik malignitelerin tanı aşamasında bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntüleme ve sintigrafik yöntemler kullanılmıştır).

Tüm vakalar içinde 11 hasta geriatrik yaş grubu (≥ 65 yaş) içerisindeydi. Bu grup içinde 5 hasta ile ilk sırada maligniteler (iki hastada primeri bilinmeyen metastatik adenokarsinom, bir hastada primer splenik lenfoma, bir hastada Hodgkin dışı lenfoma ve bir hastada mezoteliyoma) yer aldı. Üç hastada inflamatuvar romatizmal hastalık (Crohn hastalığı, temporal arterit ve nekrotizan vaskülit) ve iki hastada enfeksiyon (infektif endokardit ve tüberküloza bağlı granülatöz hepatit) saptandı. Bir hastada ise herhangi bir sebep bulunamadı. Geriatrik hastalarda enfeksiyonların atipik bulgularla ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. Hastaların %20-30'unda ateş ortaya çıkmayabilir veya ilerleyen dönemde saptanabilir. Tanıda gecikmesi ise morbidite ve mortalite riskini ciddi oranda artırabilir (9).

NBA vakaları için belirlenmiş bir algoritma yoktur. Detaylı anemnez ve fizik muayene ardından rutin incelemeler fikir verebilir ve ileri laboratuvar incelemenin yönünü işaret edebilir. Çalışmamızda da ortaya konulduğu üzere NBA vakaları üç ana grup dahilinde

araştırılmalıdır. -Bunlar en başta infeksiyonlar, inflamatuvar romatizmal hastalıklar ve malignitelerdir. Şüphelenildiği durumlarda HIV infeksiyonu ve nadir infeksiyonlar (bir hastamıza leptospiroz tanısı konulmuştur) araştırılmalıdır. İnflamatuvar romatizmal hastalıklar için ilgili serolojik incelemeler yapılmalı ve maligniteler için gerekli görüntüleme yöntemleri ve girişimsel teknikler uygulanmalıdır.

Ülkemizde infeksiyonlar NBA nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Çalışmamızda da olduğu gibi tüberküloz ve bruseloz bu grubun büyük kısmını oluşturmaktadır. İnflamatuvar hastalıklar grubunda erişkin Still hastalığı sayısı dikkati çekmektedir. Laboratuvar teknikler geliştikçe ve hızlandıkça kliniklerde NBA tanımlaması içinde yeralacak hasta sayısının azalması ve bu tanımlamada bazı değişikliklerin yapılması olasıdır. Ayırıcı tanı öncesi anamnez ve fizik muayene için titiz davranılması çok önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Çalangu S, Dilmener M, Eraksoy H, Özşüt H, Moral E, Ertör O, Şirazi R: Fever of unknown origin (report of 40

cases)[abstract]. In 4th European Congress of Clinical Microbiology (Nice, 17-20 April 1989), Book of Abstracts (1989), sayfa 278.

2. Çalangu S, Kaysı A, Dilmener M, Oran M, Ergun S: Nedeni bilinmeyen ateş (70 vakamın değerlendirilmesi). Tıp Fak Mecm (İstanbul); 47:480 (1984).
3. Durack DT, Street AC: Fever of unknown origin-reexamined and redefined. Current Clinical Topics in Infectious Diseases, Remington JS and Swartz MN. Cambridge, MA, Blackwell (1991).
4. Eckmans L, Wouters R, Vandenbroucke J: Unexplained fever:seven year experience. Acta Clin Belg;28:232 (1973).
5. Karan MA, Erten N, Araz M, Taşçıoğlu C, Kaysı A: Nedeni bilinmeyen ateş. 26 vaka bildirisi. Klimik Derg; 8:124 (1995).
6. Kazanjian PH: Fever of unknown origin:review of 86 patients treated in community hospitals. Clin Infect Dis; 15:968 (1992).
7. Knockaert DC, Vanneste LJ, Vanneste SB, Bobbaers HJ: Fever of unknown origin in the 1980s. An update of the diagnostic spectrum. Arch Intern Med; 152:51 (1992).
8. Larson EB, Featherstone HJ, Petersdorf RG: Fever of undetermined origin: diagnosis and follow-up of 105 cases, 1970-1980. Medicine; 61:269 (1982).
9. Norman DC: Fever in the elderly. Clin Infect Dis; 31:148 (2000).
10. Petersdorf RG, Beeson PB: Fever of unexplained origin: report on 100 cases. Medicine; 40:1 (1961).
11. Tabak F, Mert A, Dumankar A, Altıparmak MR, Aktuğlu Y: Nedeni bilinmeyen ateş olgularımız. Klinik Gelişim; 8:3638 (1995).
12. Tal S, Guller V, Gurevich A, Levi S: Fever of unknown origin in the elderly. J Intern Med; 252:295 (2002).
13. Watt G, Padre LP, Tuazon M, Calubaquib C: Skeletal and cardiac muscle involvement in severe, late leptospirosis. J Infect Dis; 162: 266 (1990).