

CASE REPORT

## Nedeni bilinmeyen ateş'in gözden kaçan tanısı: Erişkin still hastalığı

### *A notable reason for fever of unknown origin: Adult onset still disease*

Levent Altıntop, Engin Kut, Fatih Mehmet Çilingir, Abdurrahim Yıldırım, Ramazan Gökdemir

#### ÖZET

Nedeni bilinmeyen ateş tıbbın bütün dallarını ilgilendiren bir konudur. Ateş, enfeksiyon hastalıklarının bir bulgusu olmasına rağmen ateşlerin tümü enfeksiyon hastalıklarına bağlı değildir. Uzun süreli ateşin olduğu durumlarda enfeksiyöz hastalıkları yanında kollajen doku hastalıkları ve maligniteler de akılda tutulmalıdır. Bu çalışmada nedeni bilinmeyen ateş nedeni ile takip edilen hastalarda erişkin still hastalığının (ESH) da akılda tutulması gerektiğini vurgulamak için kliniğimizde nedeni bilinmeyen ateş tanısı ile takip edilen iki erişkin still hastalığı olgusu sunuldu.

**Anahtar kelimeler:** Nedeni bilinmeyen ateş, erişkin still hastalığı, kollajen doku

#### GİRİŞ

Klasik nedeni bilinmeyen ateş; vücut ısısının birkaç ölçümde  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  olması, 3 haftadan uzun sürmesi ve ayaktan izlenen hastalarda en az üç poliklinik görüşmesi veya yatan hastalarda mikrobiyolojik kültürlerde 48 saatlik inkübasyonu kapsayacak şekilde üç günlük araştırma süresince tanı konulamaması olarak tanımlanmaktadır.<sup>1,2</sup> Nedeni bilinmeyen ateşin sebepleri arasında enfeksiyon hastalıkları %40, maligniteler %20, kollajen doku hastalıkları %23 oranında görülmektedir. Kollajen doku hastalıklarından da erişkin still hastalığı (ESH) en sık sebebi bilinmeyen ateş etkeni olarak sorumludur.<sup>2</sup> Erişkin still hastalığı nadir, etiyolojisi tam olarak bilinmeyen inflamatuvar, yüksek ateş, kaybolan deri döküntüleri ve artrit ile seyreden bir hastalıktır.<sup>3,4,5</sup> Semptom ve kliniği non-spesifik olduğu için tanısı diğer tanıları ekarte edilerek konulmaktadır.

#### OLGU 1

24 yaşında kadın hasta, yaklaşık bir ay önce başlayan boğaz ağrısı ve sonrasında ortaya çıkan, yüksek ateşle birlikte özellikle alt ekstremitelerde mey-

#### ABSTRACT

Fever of unknown origin is a symptom that is recognized in all medical branches. Even though fever is a symptom of infectious diseases, not all fever cases are related with infectious diseases. In the event of long term fever, beside the infectious diseases, collagen tissue lesions and malignancies must also be recognized.<sup>1</sup> Here, we present two adult-onset Still disease patients who were diagnosed with fever of unknown origin. Our aim is to point out the importance of remembering adult-onset Still disease in patients who were diagnosed with fever of unknown origin. J Clin Exp Invest 2013; 4 (1): 119-122

**Key words:** Fever of unknown origin, adult onset still disease, collagen tissue

dana gelen makülopapüler döküntü ve el parmaklarında eklem ağrısı şikayeti ile hastanemize başvurdu. Özellikle geceleri ateş yükselmesi olmakta ve beraberinde basmakla kaybolan, iz bırakmayan cilt döküntüleri görülmekteymiş. Gündüzleri bu döküntüler kaybolmaktaymış. El parmaklarında sabahları yaklaşık 1 saat süren ağrı ve tutukluk olmaktadır. Beraberinde halsizlik, yaygın kas ağrıları ve iştahsızlık şikayetleri varmış. Kilo kaybı olmamış. Boğaz ağrısı olan hastanın beraberinde yutma güçlüğü, öksürük, balgam şikayetleri olmamış. Sigara-alkol kullanımı ve herhangi bir alerji öyküsü yokmuş. Özgeçmişinde özellik olmayan hastanın soy geçmişi de de bilinen bir hastalık yokmuş.

Bu şikayetler ile Samsun Devlet Hastanesi Dahiliye Polikliniğine başvuran hastaya antibiyotik tedavisi verilmiş. Birkaç gün şikayeti olmayan hasta eklem ağrısı, halsizlik, kas ağrıları ve döküntü şikayetlerinin tekrar baş göstermesi üzerine hastanemiz acil servisine başvurdu. Acil servisteki tetkiklerinde beyaz küresinin  $33.000/\text{mm}^3$ , sedimentasyon değerinin 100 mm/saat, CRP değerinin 300 mg/L olması üzerine artralji ve döküntü etiyolojisi araştırılmak üzere Genel Dahiliye servisine yatırıldı.

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

**Correspondence:** Levent Altıntop,

OMÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Samsun, Türkiye Email: leventaltintop@hotmail.com

Received: 27.12.2012, Accepted: 21.01.2013

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2013, All rights reserved

Yatışında fizik muayenede ateş 39°C derece, orofarenks hiperemikti. Tiroid palpable değildi. Akciğer sesleri doğal, kardiyovasküler sistem muayenesi normaldi. Traube kapalıydı. Alt ekstremitelerinde özellikle uyluk iç kısmında makülopapüler döküntüleri vardı. Kan ve boğaz kültürlerinde üreme olmadı. Ateş etyolojisi açısından bakılan TORCH grubu, Tifo, Paratifo, Brusella, EBV, hepatit paneli, ASO testleri negatif geldi. Transtorasik Ekokardiyografi yapılan hastanın ekosu normal olarak değerlendirildi. Gelişindeki Hb değeri 12 g/dL, AST 48 U/L, ALT 55 U/L, total bilirubin 1,4 mg/dL, direk bilirubin 0,3 mg/dL, LDH 372 U/L, Ferritin 22000 ng/mL idi. Beyaz küre yüksekliği devam eden hastanın periferik yaymasında nötrofil hakimiyeti saptandı, atipik hücreye rastlanmadı. Karın ultrasonografisinde, karaciğer 150 mm parankimi granuler, dalak 120 mm olarak raporlandı. ANA, Anti ds-DNA, Romatoid faktör negatif bulundu. Çekilen toraks, alt üst abdomen ve boyun bilgisayarlı tomografide patoloji saptanmadı. PPD negatifti.

Yapılan tetkikler neticesinde granülomatöz hastalıklar ve malignite açısından pozitif bir bulguya rastlanmayan, ateşi, artralji ve myaljisi, döküntüsü, boğaz ağrısı olan, açıklanamayan sedimentasyon, CRP, ferritin yüksekliği, lokositozu, olan hastada ESH düşünülerek hastaya nonsteroid anti-inflamatuvar ilaç (NSAİİ) başlandı. NSAİİ tedavi ile birlikte hematolojik tabloda düzelme ve CRP de düşme gözlenmeyen hastanın tedavisine prednizolon (1 mg/kg/gün) eklendi. Prednizolon tedavisi ile semptomları ve laboratuvar bulguları gerileyen hasta poliklinik kontrolü ile takip edilmek üzere taburcu edildi.

## OLGU 2

31 yaşında kadın hastanın yaklaşık 3 hafta önce halsizlik, boğaz ağrısı şikayetleri başlamış. Ardından önce el bileklerinde daha sonra omuz, diz eklemlerinde ağrı ortaya çıkmış. Bir hafta sonra da ateş ve vücudunda döküntü şikayetleri başlamış. Döküntüler kol bacak ve sırtında basmakla solan kabarık döküntüler şeklindeymiş. Hastanın sabahları yarım saat kadar süren sabah tutukluğu varmış. Bel ağrısı, oral aft, genital aft, yutma güçlüğü, öksürük, balgam şikayetleri yokmuş, geniz akıntısı varmış. Ateşi olmuş ancak hasta ölçmemiş. Hastanın çiğ süt tüketimi, hayvanla temas, sigara, alkol tüketim öyküsü yokmuş.

Hasta dış merkeze başvurmuş ve antihistaminik ilaç verilmiş. İlaçlardan fayda görmeyen hasta şikayetinin sürmesi üzerine fakültemize başvurmuş. Hasta poliklinikte görüldüğünde ateşi 39.5°C dere-

ce, orofarinks hiperemik, akciğer kalp sesleri normal, batın normal olarak değerlendirildi. Kollarda, sırtta ve omuzda makülopapüler döküntü mevcuttu. Geldiğinde beyaz küre sayısı 17800 /mm<sup>3</sup>ü, nötrofil sayısı 15500 /mm<sup>3</sup>ü, Hb 10,5 g/dL, trombosit sayısı 377000 /µL, mcv 91 fL RDW %14, sedimentasyon 134 mm/saat, C-reaktif protein 145 mg/L, AST 71 U/L, ALT 59 U/L, total bilirubin 1,2 mg/dL, direk bilirubin 0,4 mg/dL olarak saptandı. Hepatit paneli negatifti. TORCH ve EBV paneli negatif saptandı. Brucella, ANA, anti ds-DNA negatifti. LDH 279 U/L, ferritin 1951 ng/mL, CCP testi negatif, CPK 262 U/L, gaitada gizli kan negatif, demir 19 ug/dL, % fe saturasyonu %8,3 demir bağlama kapasitesi 238 ug/dL olarak saptandı. İdrar kültüründe ve boğaz kültüründe üreme saptanmadı. Hastaya yapılan batın USG de karaciğer 145 mm dalak 117 mm saptandı. Yapılan periferik yaymada normokrom normositer anemi ve sola kayma izlendi. Gastroskopi ve kolonoskopi normal olarak değerlendirildi. Hastada ppd bakıldı ve negatif saptandı. Toraks BT çekildi, granülomatöz hastalık lehine bulgu saptanmadı. Hastanın 2 haftadan uzun süren artralji, 39°C dereceyi geçen ateş, döküntü, lokositoz karaciğer enzim yüksekliği, boğaz ağrısı ANA ve RF negatifliğinin olması nedeni ile hastada ESH düşünülerek aspirin (3 g/gün) ve penisilin tedavisi başlandı ancak takibinde klinik ve laboratuvar yanıt alınamayan hastaya prednizolon (1 mg/kg/gün) tedavisi başlandı. Takibinde klinik ve laboratuvar yanıt alınan hasta taburcu edildi.

## TARTIŞMA

Erişkin Still hastalığı nadir görülen bir hastalıktır. Sıklığı toplumdan topluma değişmekle birlikte Batı Fransa'da yapılan çalışmada sıklığı 100.000'de 0,16 olarak saptanmıştır. Kadınlarda daha sık görülmeyle birlikte ortalama görülme yaşı 15-45 yaş olarak bildirilmiştir.<sup>4,6</sup>

Erişkin Still hastalığı'nın etyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber etyolojisinde rubella, ekovirüs 7, mumps, Epstein-Barr, sitomegalovirüs, parainfluenza, parvovirüs gibi viral ajanlar ve Yersinia enterokolitika ile Mycoplasma pneumoniae gibi bakteriyel ajanlar suçlanmaktadır. Genetik faktörlerin önemli olabileceği ileri sürülmektedir. Yapılan çalışmalarda, HLA DR2-DR4- DR7-B35 ile birlikteliğinin olabileceği bildirilmiştir.<sup>5,7,8</sup> Erişkin Still hastalığı hastalarının %70'inde boğaz ağrısı olur ve boğaz ağrısı hastalığın aktivitesi veya başlangıcı ile birliktedir.<sup>5</sup> Non-eksudatif farenjit genellikle haftalardan ziyade günlerce sürer ve antibiyotiklere cevap vermez. Bizim her iki hastamızda da başlangıçta boğaz ağrısı vardı ve kullandıkları antibiotik ve antihistaminikten fayda görmemişlerdi. Ciddi myaljiler,

artraljiler, yorgunluk, anoreksiya, bulantı ve hızla kilo kaybı olabilir. Myalji, yorgunluk, raş ve serozitis gibi bulgular ateş yükselmesi ile şiddetlenir.<sup>4,8</sup> Döküntü somon pembesi renkte gövdede, ekstremitelerin proksimalinde maküler veya makülopapüller şeklindedir. Döküntü ateşle belirginleşebilir veya gün içinde döküntünün yeri değişebilir. Travma ve basınçla belirginleşebilir.<sup>5</sup> Myalji ve artralji %70 hastada görülmekte, en çok diz el bileği ve ayak bileği eklemi tutulmaktadır. Hastalarımızda el, omuz, diz ve ayak eklemlerinde myalji, artralji tarzında ağrılar saptanmıştı. Retiküloendotelial sistem tutulumuna bağlı lenfadenopati, hepatomegali, splenomegali, karaciğer enzim yükseklikleri görülebilir. Bunun yanında peritonit, perikardit, perikard tamponadına bağlı plöretik göğüs ağrısı, akut batın tablosu, akut solunum yetmezliği tablosu olabilir.

Erişkin Still hastalığı bulunan hastalarda perikardiyak tamponad, miyokardit, hepatik yetmezlik, amiloidozis, infeksiyon ve dissemine intravasküler koagülasyon, makrofaj aktivasyon sendromu, inflamatuvar akciğer hastalığı ile ilgili ölümler rapor edilmiştir. Hastalık şiddeti ile sitokin seviyeleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Sunduğumuz olgularda, hastaların fizik muayene ve laboratuvar bulgularının yukarıda bahsedilen birçok sistemik hastalığı düşündürmesi, özellikle Romatoid Artrit'e ve Akut Romatizmal Ateşe çok benzemesinin ayırıcı tanıda çok nadir görülen bir sistemik hastalık olan ESH ' ı da akla getirilmesi açısından önemlidir.

Erişkin Still hastalığı için spesifik tanı testi yoktur. Tanı şüpheli klinik ve laboratuvar bulgularının varlığında enfeksiyöz hastalıkların, malignitelerin, diğer kollagen doku hastalıkları ve diğer nedeni bilinmeyen ateş nedenlerinin ekartasyonu ile konulur. ESH tanısını standardize etmek için çeşitli sınıflamalar geliştirilmiştir. En yaygın kabul görülen tanı kriteri Yamaguchi ve arkadaşlarının geliştirdikleri, infeksiyon hastalıkları, maligniteler ve diğer romatizmal hastalıklar dışlandıktan sonra major ve minör kriterlerin derlenmesiyle oluşan sınıflama olmuştur. Major kriterler, 39°C derecenin üzerinde ateş yüksekliği, artralji, still raş, nötrofilik lökositosis, minör kriterler de, boğaz ağrısı, lenfadenopati veya splenomegali, karaciğer disfonksiyonu, romatoid faktör ve anti-nükleer antikor negatifliği olarak belirlenmiştir. En az 2 si major olmak üzere 5'den fazla kriterin bulunması ESH için tanı koydurucu kabul edilmiştir.<sup>11</sup> Serum ferritin ve glikozile ferritin değerlerinin ESH için daha spesifik bir diagnostik kriter olabileceği düşünülmektedir. Normal düzeyin 5 katı yükseklikteki ferritininin %80 sensitivite ve %46 spesifiteye sahip olduğu bildirilmiştir. Her iki hastamızda da yüksek CRP ve sedimantasyon değeri

yanında, ferritin değerlerinin normalin çok üzerinde bulunması ESH tanısının düşünülmesinde önemli bir kriter olarak bizlere yol göstermiştir. Hastalığın remisyonu veya etkin tedavisi ile hematolojik anormallikler ortadan kalkar.<sup>7,10,11</sup> Hastalığın seyri %34 kendini sınırlayan veya monofazik tip (ortalama 9 ay içerisinde tam remisyon), %24 intermittan tip (ortalama 54 ay içerisinde tekrarlar), %36 kronik (1 yıl içerisinde en az bir kere tekrarlar) şeklinde görülür. ESH'da şiddetli eroziv poliartrit nadir değildir. Bywaters tarafından tanımlandığından beri ESH tedavisinde yüksek doz asetilsalisilik asit ve NSAİİ tedavisi kullanılmaktadır.<sup>4,5,7,11,12</sup> Hastaların %20'si bu tedaviye yanıt verirken, %80 hastada hem artrit hem de sistemik özelliklerin kontrolünde modifiye anti-romatizmal ilaçlar (DMARD) ile kombine veya tek başına agresif steroid tedavisi gerekmektedir.<sup>7,12</sup>

Tedavi protokolüne hastalığın ciddiyeti ve organ tutulumuna göre karar verilmelidir. Tercih edilecek ilaçlar NSAİİ'lar, aspirin, kortikosteroidler ve immün modüle edici ilaçlardır. NSAİİ ve aspirin kas-iskelet sistem semptomları ve ateşi olan ESH'lı hastalarda birinci tedavi seçeneğidir. NSAİİ'ların içinde indometazin (100-200 mg/gün) en etkilisidir.<sup>7,11,5</sup> Aspirin veya NSAİİ, hastalığın remisyonunu takiben 1-3 ay daha sürdürülmelidir.<sup>2</sup> Kortikosteroidler yüksek ateş atakları, şiddetli eklem semptomları veya internal organ tutulumu varsa verilebilir. Düşük doz prednizon (20 mg/gün) çoğu hastada etkisiz kalmaktadır. Genellikle prednizon dozu 0,5-1,0 mg/kg/gündür.<sup>5,7</sup> Bizim hastalarımızda başlangıçta verilen NSAİİ ilaçlar ile klinik ve laboratuvar olarak yeterli cevap sağlanamadığından steroid tedavisine (1 mg/kg/gün) geçilmiş ve klinik ve laboratuvar yanıtın alınması ile her iki hasta taburcu edilmiştir.

Pulse metil prednizon ciddi karaciğer tutulumu, kardiak tamponad, dissemine intravasküler koagülasyon veya diğer komplikasyonlar gibi yaşamı tehdit edici durumlarda kullanılır.<sup>2</sup> ESH'in tedavisinde immün-modüle edici ilaçlardan intra-musküler altın tuzları, Hidroksiklorokin, azatiyoprin, siklofosfamid, siklosporin, sülfasalazin, IV immünglobulin, methotrexate, TNF'nın nötralizasyonunda kullanılan İnfliximab denenmiştir. Ancak bu ilaçlarla ilgili geniş sayıda hasta sayısı içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Tabak F. Enfeksiyon hastalıklarına bakış. Cerrahpaşa İç Hastalıkları. Yazıcı H., Hamuryudan V, Sonsuz A. 1. Baskı. İstanbul Medikal Yayıncılık 2007;251-258.
2. Arman D. Nedeni bilinmeyen ateş. İç Hastalıkları cilt 2. Erol Ç. 1. Baskı, MN Medikal&Nobe 2008 ;941-947.

3. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al. Fever and rash . *Harrisons Principles of Internal Medicine* . 16th edition, Ed: Elaine Kaye ET, Kaye KM. Mc Graw Hill 2005:108-116.
4. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's Disease. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:564-572.
5. Gül A. Erişkin Still Hastalığı. İç Hastalıkları cilt 2. Büyükköztürk K. *Nobel tıp kitabevi* 2007;2783-2785.
6. Şendur F, Gürer G, Aydeniz A. Romatizma cilt 19. 2004:73-79.
7. Gürer G. Erişkin Still Hastalığı. *Romatoloji*. Ataman Ş, Payman Y. *MN Medikal&Nonel* . 1. Baskı 2012; 487-495.
8. Demirci M, Solmazgöl E, Şahan B, et al. *Nobel Medikus Online Dergi* <http://www.nobelmedicus.com/contents/200622/22-25.htm> 2012.
9. Mehrpoor G, Owlia MB, Soleimani H, et al. Adult-onset Still's disease: a report of 28 cases and review of the literature. *Mod Rheumatol* 2008;12:480-485.
10. Yamaguchi M, Ohta A, Tsenematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992;19:424-430.
11. Tamer AF, Emre H, Altın İ, et al. Erişkin Stil hastalığı. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2010;8:122-125.
12. Cefle A. Vaka Sunumu. *Romatoloji Vaka Eğitim Grubu(ROVAG) Romatoloji Vaka Derlemeleri*. Sayarlıoğlu M. 1. Baskı. İstanbul, Ebat Basım. 2011;89-95.