

Sebebi Bilinmeyen Ateşle Tanı Konulan Erişkin Still Hastalığı: Üç Yıllık Deneyimlerimiz

Adult Still Disease Diagnosed By Fever of Unknown Origin:
Our Three-Year Experiences

**Mehmet Yahyaoglu¹, Emine Ülkü Yılmaz², Ayten Yazıcı³, Ayşenur Uçar², Nazan Tuna¹,
Hasan Tahsin Gözdaş¹, Ali Tamer², Oğuz Karabay¹**

¹ Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Sakarya

² Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Sakarya

³ Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Sakarya

Özet

Erişkin Still Hastalığı (ESH) yüksek ateş, döküntü, yaygın kas ve eklem ağrılarıyla seyreden, nadir görülen bir hastalıktır. Bu yazıda, benzer klinik ve laboratuvar bulguları olan ve antienflamatuvar tedaviye yanıt alınan dört ESH olgusu literatür eşliğinde sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Erişkin Still Hastalığı, ateş, artralji

Application: 06.07.2011 **Accepted:** 20.12.2012

Abstract

Adult onset Still's disease (AOSD) is a rare disease accompanied by persistent fever, rash, common myalgia and arthralgia. Herein, we aimed to present four AOSD cases with similar clinical and laboratory findings that responded well to anti-inflammatory therapy.

Keywords: Adult onset Still's disease, fever, arthralgia

Başvuru Tarihi: 06.07.2011 **Kabul Tarihi:** 20.12.2012

Giriş

Erişkin Still Hastalığı (ESH) akut başlangıçlı; ateş, döküntü ve sistemik bulgularla seyreden bir hastalıktır ve her iki cinste eşit sıklıkta görülür. Hastalığın sıklığı 1.6/1.000.000'dir. Hastalık 15-25 ve 35-45 yaş aralığı olmak üzere iki pik gösterir. Ancak daha ileri yaşlarda başlayan olgular da bildirilmiştir. Etiyolojisi henüz açıklanamamıştır; ancak Epstein Barr virüsü, Sitomegalovirüs, Parvovirüs B-19 gibi virüsler ve Yersinia enterocolitica gibi bakteriler etiyojide suçlanmaktadır.^{1,2}

Klinik olarak; ateş, makülopapüler döküntü, lenfadenopati (LAP), hepatosplenomegali (HSM) ve artrit başlıca bulgulardır. Ancak, ESH olguları nedeni bilinmeyen ateş (NBA) ile hekime başvurabilir. Yapılan bir çalışmada 130

NBA olgusunun 20 tanesi (%15.3) ESH olarak tespit edilmiştir.³ NBA nedeniyle başvuran hastaların ayırıcı tanısında ESH da düşünülmelidir. ESH'de günde bir ya da iki kez yükselen ateş (>39 °C) saptanabilir. Ateş, genellikle öğleden sonra veya akşam saatlerinde, kısa süreli pik ile gözlenir. Ateş günlük olarak yükselip kısa sürede normale dönse de, 1/5 olguda inatçı ateş görülebilir.¹

Laboratuvar bulgularında ise; eritrosit sedimentasyon hızı artışı, lökositoz, hipergamaglobülinemi, anti-nükleer antikor (ANA) negatifliği, romatoid faktör (RF) negatifliği ve akut faz cevabı ile açıklanamayacak derecede yüksek serum ferritin düzeyi gözlenir.⁴

Farklı araştırmacılar tarafından ESH tanısı için tanı kriterleri geliştirilmiştir. En çok kullanılan kriterler Yamaguchi

ve Cush kriterleridir. Ancak Yamaguchi kriterlerin sensitivitesi Cush kriterlerinden daha üstün olduğu gösterilmiştir. Toplam 65 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada farklı tanı yöntemleri karşılaştırılmış ve Yamaguchi kriterlerinin en yüksek duyarlılığa sahip olduğu (%93.5) gösterilmiştir.⁵

Bu çalışmada, hastanemize, 2009-2011 yılları arasında yüksek ateş şikayeti ile başvuran ve takiplerinde ESH tanısı konan dört olgunun retrospektif klinik ve laboratuvar bulgularının özetlenmesi amaçlanmıştır.

Olgu 1

İki gündür süren üşüme, titreme, ateş ve ishal şikayetleriyle hastaneye başvuran 41 yaşında erkek hastanın boğazda kızarıklık ve ateş (38.2° C) dışında fizik muayene bulgusu saptanmadı. Tetkiklerinde lökosit:7200/µl (4600 – 10200 K/UL), nötrofil:% 70.7 (5.100), CRP: 96 mg/l (0 – 5 mg/l), sedimantasyon:130 mm/saat, ALT:33 IU/l (N:0 – 40 IU/l) ve LDH:246 IU/l (N: 91- 180 IU/l) idi. ANA:0.24 (negatif), RF:9.53 IU/ ml (0- 20 IU/ ml), ferritin düzeyi 1038 ng/ml (N: 4.63 – 204 ng /ml), Wright ve Gruber Widal testleri negatif idi. Batın ultrasonografi (USG)'sinde karaciğerde hemanjiom dışında özellik saptanmadı. Akciğer grafisi normaldi. İshal için alınan dışkı kültüründe üreme saptanmadı. Sıvı replasmanı ile tedavinin üçüncü gününde ishal geriledi. Bu dönemde alınan kan, idrar ve boğaz kültürlerinde üreme tespit edilmedi. Olguya ESH ön tanısı ile başlanan indometazin sonrasında ateş ve diğer şikayetlerinde anlamlı düzelme gözlemlendi. Olgu Yamaguchi kriterlerine göre bir major ve iki minör bulguya sahip olan olgumuz, antienflamatuvar tedaviye de iyi yanıt verdiği için dolayı olası ESH tanısıyla çalışmamıza alınmıştır.

Olgu 2

İki gündür süren ateş, kas ve eklem ağrısı şikayetleriyle başvuran 21 yaşında erkek hastanın fizik muayenesinde ateş (39.0° C) dışında özellik saptanmadı. Tetkiklerde WBC:24.300 /µl , nötrofil:%90.2 (21.900), CRP:80.5 mg/l, sedimantasyon:93mm/saat, ferritin düzeyi>2000 ng/ml, ALT:134 IU/l ve LDH:226 IU/l olarak saptandı.

ANA:0.21(negatif) ve RF:9.53 IU/ ml idi. Kan ve idrar kültürlerinde üreme gözlenmedi. USG'de özellik yoktu. Mono Test, Wright ve Gruber Widal testleri negatif idi. Akciğer grafisi normaldi. Hasta Yamaguchi kriterlerine göre üç major ve iki minör kriteri taşımaktaydı. Takiplerde ateşin dalgalanmalar gösterdiği ve en yüksek 39.9 ° C olduğu görüldü. Olguya ESH ön tanısı ile İndometazin süpozituar tablet ve naproksen sodyum oral tablet başlandı. Tedavinin ikinci gününde ateş ve diğer şikayetlerinde belirgin düzelme gözlemlendi.

Olgu 3

Üşüme, titreme ile yükselen ateş; kas, eklem ağrısı, boğaz ağrısı, yutkunma güçlüğü, döküntü ve kilo kaybı şikayetleriyle başvuran 32 yaşında erkek hastanın fizik muayenesinde ateş 37.7°C, kollarda maküler tarzda döküntü, boğazda kızarıklık, karın muayenesinde traube kapallığı tespit edildi. Yapılan tetkiklerde WBC:23.400 /µl , nötrofil:%82.7 (19.400), CRP:357 mg/l, sedimantasyon: 45 mm/saat , ferritin >2000 ng/ml, ALT:42 IU/l, LDH:445 IU/l ve RF:12.50 IU/ ml idi. Anti HIV, Mono Test, VDRL, Rose Bengal,Wright ve Gruber Widal testleri negatifti. Kan, idrar ve boğaz kültürlerinde üreme gözlenmedi. Akciğer grafisi normaldi. Batın USG'sinde hepatosplenomegali saptandı. Takiplerde ateşinin gün içerisinde dalgalanmalar gösterdiği ve en yüksek 39.5° C olduğu görüldü. Olguya ESH ön tanısıyla naproksen sodyum oral tablet başlandı. Tedavi sonrasında ateşi ve klinik bulguları anlamlı gerileme gösterdi.

Olgu 4

Üşüme, titreme ile yükselen ateş;, döküntü, kaşıntı, kas ve eklem ağrısı şikayetleriyle başvuran 21 yaşındaki bayan hastanın fizik muayenesinde ateş (39.2 °C) dışında özellik yoktu. Tetkiklerinde WBC:17.300 /µl, nötrofil:%89.1 (15.400), CRP:150 mg/l, sedimantasyon:84 mm/saat, ferritin >2000 ng/ml, ALT:112 IU/l ve LDH:458 IU/l saptandı. ANA negatif ve RF:12 IU/ ml idi. Akciğer grafisi normaldi. Mono Test, Rose Bengal, Wright ve Gruber Widal testleri negatifti. Batın USG'de hepatomegali , tiroid USG'de servikal LAP saptandı. Takiplerde ateşinin gün içerisinde dalgalanmalar gösterdiği ve

ateşinin en yüksek 39.1°C (2.gün) olduğu gözlemlendi. Bu olgumuza ESH ön tanısı ile naproxen sodyum oral tablet başlandı. Takibinde 3. gün ateşinin 38.4°C, sonrasında 37 °C civarında seyrettiği, şikayetlerinde ise belirgin gerileme olduğu görüldü. Bu olguların uzun dönem tedavileri taburculuk sonrası romatoloji polikliniğimizde yapıldı.

Tartışma

ESH nadir görülen bir hastalıktır. Bulguların bir çok hastalığı taklit etmesi ve halen hastalığa ait özelliklerin yeterince bilinmemesi nedeniyle bir çok olguda tanıda gecikilmektedir. ESH tanısı için spesifik bir test yoktur. Tanı, şüpheli klinik ve laboratuvar bulgularının varlığına dayanır. Ancak ESH ile benzer semptom, bulgular ve laboratuvar anormalliklerine neden olabilen enfeksiyon hastalıklarının, romatolojik hastalıkların, vaskülitlerin, lenfoma gibi malignitelerin dışlanması gerekir. ESH tanısını standardize etmek için çeşitli tanı kriterleri geliştirilmiştir. En çok kabul gören ise, enfeksiyon hastalıkları, diğer romatizmal, sistemik hastalıklar ve maligniteler dışlandıktan sonra major ve minör kriterlerin derlenmesiyle oluşan Yamaguchi sınıflamasıdır (Tablo 1).⁶

Tablo 1 : ESH Yamaguchi tanı kriterleri⁶

Majör Kriterler	Minör Kriterler
Ateş (>39°C 1 haftadan uzun)	Boğaz ağrısı
Artrit veya Artralji (2 haftadan uzun)	LAP ve/veya splenomegali
Tipik raş	Karaciğer enzim yüksekliği
WBC >10.000 (%80 nötrofil)	ANA ve RF negatifliği
Enfeksiyon, malignite ve vaskülitin dışlanması gereklidir.	

Tanı için 2 majör 3 minör olmak üzere 5 kriter gerekli

Nedeni bilinmeyen ateş serilerinde önemli bir yer tutan ESH bu tip olgularda ilk akla gelmesi gereken, ancak tanısı en son konulması gereken hastalıktır.⁷ Çünkü ESH'nin en önemli semptomları olan ateş ve artralji-artrit pek çok hastalığın kliniğinde yer alır. Günde bir ya da iki kez 39-40°C'ye yükselen (genellikle sabah ve akşam) ve günde en az bir kez normale veya normalin altına inen ateş görülür. Artrit; mono, oligo veya poliartriküler başlangıç gösterir. Başlangıçta, akut romatizmal ateşi düşündürecek şekilde gezici olabilir de, zamanla kalıcı duruma ge-

lir ve simetrik karakter kazanır. Büyük eklemler küçüklerle göre daha fazla tutulur. El bileğinin ekstansiyonunun kısıtlanması sık rastlanan eklem bulgusudur. İnterkarpal ve karpometakarpal eklemlerde yıkım ve ankiloz gelişmesi oldukça karakteristiktir. Büyük eklemlerin tutulması, genellikle ağır seyirli olgularda görülür ve kötü prognozu gösterir. Artrit nökslerle seyretme eğilimindedir.⁴ Bizim de ilk olgumuz hariç hepsinde 39°C'yi geçen ateş ve eklem yakınmaları mevcuttu. Döküntü sadece son iki olgumuzda görüldü. ESH olgularında döküntü görülme sıklığı değişken oranlarda bildirilmekte olup ülkemizde Pay ve arkadaşlarının 95 olguluk serisinde bu oran %82 olarak bildirilmektedir.⁸

Tablo 2 : Olguların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

Parametre	OLGU 1	OLGU 2	OLGU 3	OLGU 4
Yaş	41	21	32	26
Cinsiyet	E*	E	E	K*
Boğaz Ağrısı	YOK	YOK	VAR	YOK
Artralji-Artrit	YOK	VAR	VAR	VAR
LAP	YOK	YOK	YOK	VAR
HSM	YOK	YOK	VAR	VAR
Tipik Döküntü	YOK	YOK	VAR	VAR
CRP (mg/l)	96	80,5	357	150
Sedimentasyon (mm/saat)	130	93	45	84
WBC (/µl)	7200	24300	23400	17300
Ateş °C	38,2	39	39,9	39,2
ALT (IU/L)	33	134	42	112
LDH (IU/L)	246	226	445	458
ANA	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
RF (IU/ml)	9,53	9,53	12,50	12
Ferritin (ng/ml)	1038	>2000	>2000	>2000

*E: erkek, K: kadın

Literatürde erkek:kadın oranı 1:1 olarak bildirilmektedir. Bildirdiğimiz dört olgunun 3'ü erkekti. Bu durum olgu sayımızın azlığı ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz.

Laboratuvar bulgularından akut faz cevabında artış, nötrofil hâkimiyetli lökositöz, ANA ve RF negatifliği ESH'nin en önemli bulgularındandır.⁴ Akut faz cevabıyla açıklanamayacak kadar yüksek ferritin düzeyleri ESH'nin en önemli laboratuvar bulgularından biri olarak kabul edilmektedir.

Ferritin yüksek molekül ağırlıklı bir proteindir (450-600 kDa) ve sağlıklı bireylerde % 50-80 glikolize formda (glikoprotein) bulunur. Başlıca fonksiyonu demir depolamaktır. Enfeksiyonlarda oksidatif stress mekanizmasında rol alır. Histiyosit-makrofaj sistemi tarafından sentezlenir, IL-1 beta, IL-6, TNF-alfa, IL-18 gibi sitokinler ferritin düzeyini artırır. Ferritin yüksekliğinin, ESH tanısında %67-80 duyarlılığı, %36-46 özgünlüğü vardır. Ancak serum ferritin yüksekliği hastalık aktivitesini göstermez. Hastalığın remisyona girmesiyle ferritin seviyesindeki düşme; tedaviye cevabı takip etmede önemli bir parametredir.⁹ Olgularımızın tamamında akut faz cevabı ile açıklanamayacak kadar yüksek ferritin değerleri saptandı.

Tedavi, tutulum şekline göre planlanmakta olup sadece ateşi ve eklem yakınmaları olan hastalarda başlangıç tedavisinde nonsteroid antienflamatuar ilaçlar (NSAİİ) kullanılmaktadır. Özellikle de indometazine iyi yanıt alınır; fakat tek başına kullanıldığında %25-60 oranında başarı sağlandığı bildirilmektedir.^{2,4} Başlangıç tedavisinde yer alan indometazin ya da kortikosteroid ile ateşi kontrol altına alınamayan olgular, genelde tedaviye dirençlidir ya da sık nüks eden olgulardır. Hidroksiklorokin, uzun dönem sonuçları tam olarak bilinmese de, metotreksatla

birlikte en çok tercih edilen ilaçtır. Metotreksata kısmen cevaplı olgularda iyi bir etki sağladığı bildirilmektedir.⁸ Hastalarımızın hepsine başlangıçta NSAİİ uyguladık ve ateş, eklem yakınmalarında belirgin düzelme saptadık. Dolayısıyla ESH olgularının başlangıç tedavisine NSAİİ ile başlanmasının uygun olduğunu düşünüyoruz.

Sistemik tutulumlu hastaların büyük kısmında, bir yıldan daha önce nüks ve yaşamı tehdit edici komplikasyonlar gelişmeyebilir. Bu komplikasyonlar; perikardiyal tamponad, myokardit, dissemine intravasküler koagülasyon, karaciğer yetmezliği, akciğer hastalığı ve amiloidozdur. Bu komplikasyonlar, kronik seyirli hastalarda daha siktir.¹⁰ Bir çalışmada, hastaların %34'ü remisyona, %24'ü intermittant seyretmiş, ancak %36'sında kronik hastalık gözlenmiştir.¹¹ Olgularımızın taburculuk sonrası klinik tabiiinde komplikasyona rastlanmamıştır.

ESH halen çok fazla bilinmeyen, bir çok bulgusunun spesifik olmaması nedeniyle tanı güçlüğü olan bir hastalıktır. Tanı aşamasında olduğu kadar takip ve tedavi aşamasında da önemli problemler mevcuttur. Alınan kültürlerin negatif sonuçlandığı, ferritin düzeyinin yüksekliği ile başvuran ateşli hastalarda ESH ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Kaynaklar

1. Bagnari V, Colina M, Ciancio G, Govoni M, Trotta F. Adult-onset Still's disease. *Rheumatol Int* 2010 May;30:855-62.
2. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2006;65:564-72.
3. Mert A, Ozaras R, Tabak F, Bilir M, Ozturk R, Ozdogan H, et al. Fever of unknown origin: a review of 20 patients with adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol* 2003;22:89-93.
4. İnal V. Erişkin Still Hastalığı. In: Gümüşiş G, Doğanavşargil E, eds. *Klinik Romatoloji* 1999;281-285
5. Masson C, Le Loet X, Liote F, Dubost JJ, Boissier MC, Perroux-Goumy L, et al. Comparative study of 6 types of criteria in adult still's disease. *J Rheumatol* 1996;23(3):495-497.
6. Nossent JC. Adult-onset Still's disease. In: Hochberg MC, Silman A, Smolen J, et al, ed. *Rheumatology* Vo:1 (5th ed). Philadelphia: Elsevier Saunders 2011;849-58.
7. Bywaters EG. Still's disease in adult. *Ann Rheum Dis* 1971;30:121-133.
8. Pay S, Türkçapar N, Kalyoncu M, Simşek I, Beyan E, Ertenli I, et al; Ankara Rheumatology Study Group. A multicenter study of patients with adult-onset Still's disease compared with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol* 2006;25:639-44.
9. Schwarz- Eywill M, Heilig B, Bauer H, Breitbart A, Pezzutto A. Evaluation of serum ferritin as a marker for Adult Still's disease activity. *Ann Rheum Dis* 1992;51:683-685.
10. Esdaile JM, Tannenbaum H, Hawkins D. Adult Still's disease. *Am J Med* 1980;68:825-830.
11. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, Carette S, Décarry F, Salusinsky-Sternbach M, et al. Adult Still's disease: Manifestations, disease course and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991;70:118-136.