

Sebebi Bilinmeyen Ateş Nedeni Olarak Erişkin Still Hastalığı

Adult Still Disease as the Cause of Fever of Unknown Origin

Savaş Özsu¹, Mehtap Pehlivanlar¹, Murat Karkucak², Funda Öztuna¹, Yasin Abul¹, Yılmaz Bülbül¹, Tevfik Özlü¹

¹ Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon

² Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Trabzon

ÖZET

Erişkin Still Hastalığı (ESH), sistemik juvenil artritinin erişkin formudur. Sebebi bilinmeyen ve nadir görülen bir inflamatuvar hastalıktır. Aynı zamanda sebebi bilinmeyen ateşin de önemli nedenlerinden biridir. Hastalığın tanısı enfeksiyon, malignite ve romatolojik hastalıkların dışlanmasıyla konur. Artmış ferritin seviyesi hastalığı tahmin etmede oldukça önemlidir. Bu yazıda, enfeksiyon tedavisine rağmen düşmeyen ateş, akciğer grafisinde bilateral alt zonlarda infiltrasyon ve perikardiyal efüzyonla başvuran 55 yaşında bir erkek hasta sunulmaktadır. Hasta geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine yanıt vermemiştir. Üstelik birçok enfeksiyon ajanının serolojisi negatif bulunmuştur. Hastaya yüksek ateş, nötrofilik lökositoz, hepatomegali ve negatif romatolojik seroloji ile ESH tanısı konulmuştur. Metil prednizolon tedavisi ile hastada klinik yanıt alınmıştır. Sonuç olarak, ESH'nin tanısı zordur ve diğer hastalıkların dışlanmasıyla birlikte klinik şüphe tanıda çok önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Still hastalığı, yetişkinde başlangıç, sebebi bilinmeyen ateş, perikarditler, hepatomegali

ABSTRACT

Adult onset Still's disease (AOSD), the adult variant of the systemic form of juvenile arthritis, is a rare systemic inflammatory disorder of unknown aetiology that is responsible for a significant proportion of cases of fever of unknown origin. The diagnosis is exclusion of infection, malignancy, and various rheumatologic disorders. Increased ferritin levels are of particular value in establishing the diagnosis. We report a case of a 55-year-old man who presented at our hospital with high fever, bilateral lower lobe infiltration seen in the chest radiography and pericardial effusion. He received therapy with broadspectrum antibiotics, but he was unresponsive to the treatment. Also, an extensive infectious serological workup was unremarkable and negative. Hepatomegaly and high fever, neutrophilic leukocytosis, and negative rheumatologic serology were consistent with AOSD. Methylprednisolone therapy was started which resulted in a remarkable clinical improvement with disappearance of the pericardial effusion and decrease in inflammatory markers. In conclusion, it is difficult to diagnose the AOSD, and clinical suspicion with exclusion of other diagnoses is very important.

Keywords: Still's disease, adult-onset, fever of unknown origin, pericarditis, hepatomegaly

GİRİŞ

Erişkin Still hastalığı (ESH) ateş, artrit ve raşlarla ortaya çıkan, sistemik inflamatuvar bir bozukluktur. İlk kez 1896'da George Still tarafından çocuklarda tanımlanan Still hastalığından sonra, 1971'de klasik romatoid artrit ölçütlerini karşılamayan ancak juvenil romatoid artrit özelliklerini gösteren ESH tanımlanmıştır.^{1,2}

ESH oldukça nadir görülmekte, sıklığı 0,16-1,47/100.000 olarak bildirilmektedir.^{3,4} ESH'nin etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte bazı viral (Rubella, Ekovirüs, Epstein-Barr, Sitomegalovirüs) ve bakteriyel (*Yersinia enterocolitica*, *Mycoplasma pneumoniae* gibi) etkenler suçlanmıştır.⁵ ESH'nin patognomik bir bulgusu yoktur ve ancak malignite, kollajen doku hastalığı ve enfeksiyon gibi diğer nedenlerin dışlanmasıyla tanı konulan bir hastalıktır.

Alındığı tarih: 26 Şubat 2011; **Revizyon sonrası alınma:** 24 Mayıs 2011; **Kabul tarihi:** 1 Haziran 2011

Yazışma adresi (Address for correspondence): Savaş Özsu, KTÜ, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD Trabzon; *E-posta:* savasozsu@gmail.com

© 2012 Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD)

Solunum 2012;14(3):169-172 doi: 10.5505/solunum.2012.05658

Solunum Dergisi'ne www.solunum.org.tr adresinden ulaşabilirsiniz.

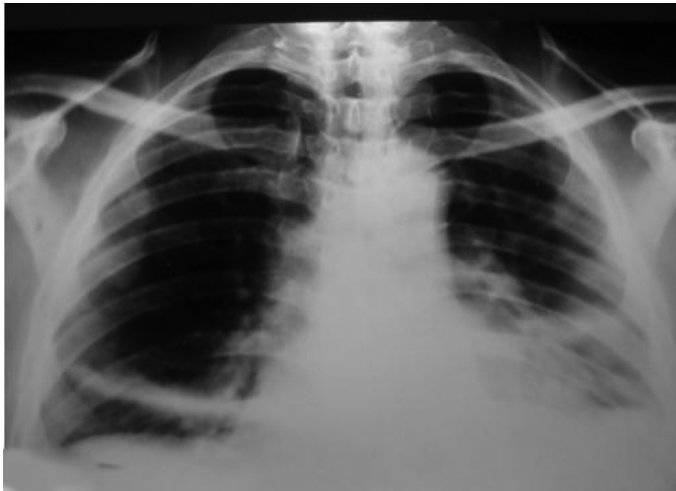
Bu yazıda ateş, nefes darlığı ve göğüs ağrısı şikâyetleriyle acil servisimize başvuran ve yapılan tetkikler ve klinik takip sonrasında ESH tanısı konmuş olan bir olgu, güncel bilgiler eşliğinde sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

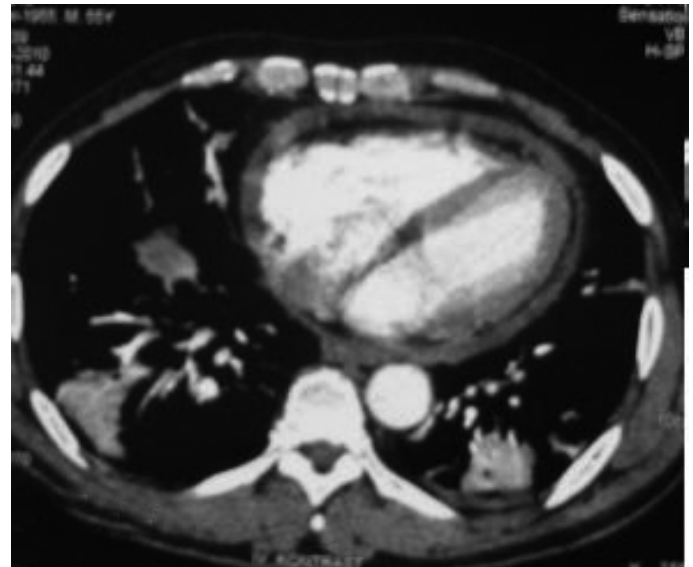
Elli beş yaşında erkek hasta, acil servisimize göğüs ağrısı, nefes darlığı, üşüme - titreme sonrası yükselen ateş yakınmalarıyla başvurdu. Hastanın özgeçmişinde 30 paket/yıl sigara kullanımı dışında bir özellik yoktu. Ayrıntılı anamnezinde şikâyetlerinin bir hafta önce başladığı, üç gün boyunca başka bir merkezde seftriakson ve klaritromisin tedavisi aldığı öğrenildi. Başvuru anında vital bulguları ateş: 38°C, nabız: 100/dakika, solunum sayısı: 20/dakika ve tansiyon arteriyel: 120/60 mmHg olarak saptandı. Solunum sistemi muayenesinde oskültasyonda sağ akciğer bazalde ince raller duyuldu. Çekilen akciğer grafisinde bilateral bazallerde heterojen opasite artışı ve sol diyafragmada yükselme gözlemlendi (**Resim 1**). Bilgisayarlı toraks tomografisinde her iki akciğer alt loblarda atelektaziler ve perikardiyal efüzyon izlendi (**Resim 2**).

Hastanın laboratuvar bulgularında lökosit: $15,1 \times 10^3/uL$, Hgb: 12,8 gr/dL trombosit: $675 \times 10^3/uL$ AST:97 U/L, ALT:105 U/L, eritrosit sedimentasyon hızı: 120 mm/saat ve CRP:12,20 (<0,5) mg/dL idi. Koagülasyon tetkiklerinde D-Dimer: 2,17 mg/mL (0-0,5), fibrinojen: 788 mg/dL (200-400) ve protrombin zamanı: 15,1 sn (11-14) bulundu. Kardiyak enzimleri ise normaldi. Arter kan gazı analizinde pH: 7,45, pCO₂: 29,3 mmHg, pO₂:69 mmHg, HCO₃⁻: 19,9 mmol/L ve SaO₂: %94,8 olarak saptandı. Hasta mevcut bulgularla pnömoni ön tanısıyla servisimize yatırıldı. Hastaya, ateşinin devam etmesi üzerine, piperasilin + tazobaktam tedavisi başlandı ancak her akşam özellikle aynı saatlerde 39°C'yi bulan ateş devam etti ve sol akciğer bazalinde yeni infiltrasyonla birlikte plevral sıvı izlendi. Yapılan torasentez sonucunda sıvı biyokimyası glukoz: 142 mg/dL, T.

protein: 3,3 gr/dL, albümin: 1,9 gr/dL, LDH: 858 U/L, beyaz küre: 7.600/uL (lenfosit: %82,6, nötrofil: %12,8, eozinofil: %1) şeklinde eksüdatif vasıftaydı. Plevral sıvıda aside dirençli basil negatif bulundu ve taburculuk sonrası takibinde de tüberküloz kültüründe üreme olmadı. Hastanın idrar, kan ve balgam kültüründe herhangi bir etken izole edilemedi. Hastanın periferik yaymasında atipik hücre gözlenmedi. Malignite açısından istenen batın ultrasonografisinde hepatomegali dışında patoloji saptanmadı. Hastanın solunum paneli çalışıldı, ancak herhangi bir etken tespit edilmedi (*Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Klebsiella*, *Coxsackievirus*, Epstein-Barr virüsü, adenovirus, influenza-Parainfluenza vs). İdrarda Legionella antijeni negatif bulundu. Hastanın antibiyoterapisi, ateşinin devam etmesi nedeniyle 5. gününde kesildi. Ekokardiyografide 1,5 cm çapında perikardiyal sıvı tespit edildi. Tümör belirteçleri ise negatifti. Hastanın anamnezi derinleştirildiğinde yurt dışı seyahatinde beraber konakladığı arkadaşlarında *Brucellosis* saptanması nedeniyle çalışılan *Brucella* tüp aglütinasyonu testi negatif olarak saptandı. Plöroperikardit tablosu ve hepatomegali saptanması nedeniyle kollajen doku hastalığı düşünülerek çalışılan kollajen doku belirteçleri (Anti-dsDNA, c-ANCA, p-ANCA ve ANA) negatif bulundu. Romatoid faktör seviyesi (9,38 IU/ml [<19]) normaldi. Bütün tetkiklere rağmen tanı konulamayan hastanın tüm klinik ve laboratuvar bulguları tekrar gözden geçirildi. Hastaya mevcut anamnez, fizik muayene bulguları ve laboratuvar tetkikleri göz önünde bulundurularak Erişkin Still Hastalığı tanısı konuldu. 32 mg/gün metil prednizolon tedavisi başlandı. Steroid tedavisinin 3. gününde hastanın ateşi düştü ve kliniğinde dramatik iyileşme sağlandı. Hastanın tedavi sonrası bakılan ferritin düzeyi 671 ng/ml olarak ölçüldü. Hastanın akciğer radyografisi tedavi sonrası tamamen düzeldi (**Resim 3**). Ekokardiyografik kontrolde perikardiyal sıvının kaybolduğu gözlemlendi. Hastanın sedimentasyonunu 17 mm/saat'e düştü. Karaciğer enzimleri normal sınırlara geriledi (AST:15 U/L, ALT:36 U/L). Genel duru-



Resim 1. PA akciğer grafisinde, sağ akciğer bazalde lineer bant şeklinde opasite artışı, sol bazalde homojen opasite artışı ve diyafragmada yükselme izlenmektedir.



Resim 2. Bilgisayarlı toraks tomografisinde; her iki akciğer alt loblarda atelektaziler ve perikardiyal efüzyon görülmektedir.



Resim 3. Hastanın kontrol PA akciğer grafisinde lezyonların gerilediği görülmüyor.

mu iyi olan hasta tedavinin 3. ayında halen 16 mg prednizolon tedavisi ile takip edilmektedir.

TARTIŞMA

ESH oldukça nadir görülen, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın patogonomik bir bulgusu olmaması, sistemik bulgularla ortaya çıkması ve diğer birçok sistemik hastalıkla karışması nedeniyle tanısı zor bir hastalıktır. Dolayısıyla tanı gecikmesi bu olgularda sıkça yaşanmakta, hatta bazı olguların 4-5 ayda ancak tanı aldığı bildirilmektedir.⁶

ESH tanılı olgular başlangıçta sıklıkla ateş, farenjit, raş ve artalji şikâyetleriyle başvurumaktadırlar. Bizim olgumuzda olduğu gibi ateş, lökositoz ve akciğer grafisinde infiltrasyon ise hastalara yanlılıkla pnömoni hatta tüberküloz⁷ tanısı koydurmaktadır.

Bu hastalarda, ateş bizim olgumuzda olduğu gibi, akşamları 39°C'yi aşan ve gün içerisinde normale dönen bir şekilde seyretmektedir. Bütün ESH olgularının %95,7'sinde görülen ateş, aynı zamanda en sık görülen semptomdur.⁵ Diğer taraftan bir çalışmada, ESH'nin, sebebi bilinmeyen ateşin %4'ünü oluşturduğu görülmüştür.⁸ Dolayısıyla sebebi bilinmeyen ateşin önemli nedenlerinden birisi ESH'dir. Hastamızda ateş şikâyeti başlangıcından ESH tanısı almasına kadar geçen süre yaklaşık 20 gün idi ve bu süre içinde hastanın ateşi kontrol altına alınmamıştı. Dolayısıyla hastamızın ateş şikâyeti, sebebi bilinmeyen ateş olarak değerlendirildi.

ESH'de artrit, genellikle mono, oligo veya poliartriküler bir başlangıç gösterir. Başlangıçta, akut romatizmal ateşi düşündürecek şekilde gezici olabilir de, zamanla kalıcı duruma gelir ve simetrik karakter kazanır. Büyük eklemler (diz, el, ayak

bileği) küçüklere göre daha fazla tutulur. Büyük eklemlerin tutulması kötü prognozu gösterir ve genellikle ağır seyirli olgularda görülür. Artrit nökslerle seyretme eğilimindedir. Eklem aspirasyon sıvısında nötrofil hâkimiyetinde belirgin lökositoz saptanabilir. Eklem tutulumu tipik olarak simetrik ve çoğu olguda poliartikülerdir.^{6,10} Bizim olgumuzda muayenede ve semptomatik olarak eklem tutulumunu düşündürecek bulguya rastlanmadı. ESH'nin %86'sında klasik raş sarımsı-pembe, ateşle ortaya çıkan ve özellikle akşamları olan maküler veya makülopapüler erüpsiyon olarak tanımlanmıştır. Sıklıkla gövde ve ekstremitelerin ekstansör yüzünde ve nadiren yüzde görülür. Ateşin düşmesiyle döküntüler kaybolabilir. Genellikle saatlerce sürer ve günlük olarak değişir. Bazı hastalarda raşın süresi ile sistemik aktivitenin derecesi arasında korelasyon saptanmıştır ve günlerce değişmeden kaldığı gözlenmiştir.¹⁴ Klinik gözlemede ve muayenede hastamızda cilt tutulumu izlenmedi.

ESH'de diğer birçok sistemik hastalıkta olduğu gibi birden fazla sistemin tutulumu önemli bir özelliktir. Bunlar yaygın lenfadenopati, hepatosplenomegali ve karaciğer disfonksiyonu, nötrofilik lökositoz, DIC, plörit, perikardit ve nörolojik tutulumdur.^{5,9} Bu bulgular başlangıçta genellikle infeksiyöz hastalıklar, romatolojik hastalıklar ve malignite gibi hastalıklara atfedilmektedir. Bazı olgularda ise hayatı tehdit eden ARDS, kardiyak tamponad, pansitopeni ve fulminan karaciğer yetmezliği gibi komplikasyonların geliştiği gözlenmiştir.^{5,9}

Bu hastalarda plevral efüzyon başta olmak üzere, aslında pulmoner tutulum %0-53 oranında sık görülmektedir. Genellikle parankimal tutulumla bağlı minimal plevral efüzyonun geliştiği öne sürülmektedir.⁹ Hastamızda olduğu gibi plevral sıvı genellikle eksuda vasfında ve sterilidir.¹⁰ Yine bu hastalarda plevral sıvıya genellikle perikardiyal sıvı ve asit eşlik etmektedir. Diğer pulmoner tutulum şekilleri akut pnömonitis, diyafragma disfonksiyonu ve intertisyel akciğer hastalığıdır.⁹

Eritrosit sedimentasyon hızında artma, nötrofilik lökositoz, normokrom normositer anemi ve karaciğer enzimlerinde artma, ESH'nin önemli laboratuvar bulgularındandır. Yine serum ferritin seviyesinin aşırı yükselmesi diğer yandan glikozillenmiş ferritin seviyesinin %20'den fazla düşmesi, ESH tanısı için oldukça spesifiktir.¹¹ Akut karaciğer nekrozu, Gaucher hastalığı, hemokromatosis, malignensiler, orak hücreli anemi, transfüzyon hemosiderozisi ve diğer romatolojik hastalıklarda hiperferritinemi gözlemlenebilir. Ancak ESH'de serum ferritin seviyesi >1000 ng/mL şeklindedir.^{5,12} Bu yüksekliğin mekanizması tam olarak bilinmese de bazı görüşler belirtilmiştir. Sitokinlerden, hasarlanmış hepatositlerden ve eritrositlerin fagosite edilmesinden ferritin salımının gerçekleştiği öne sürülmektedir.¹² Diğer yandan, serum ferritin düzeyinin hastalığın remisyona girmesiyle birlikte düşmesi tedavi yanıtını değerlendirmede oldukça önemlidir. Olgumuzun en son kontrolünde serum ferritin seviyesi 91 ng/mL'ye kadar düştü. Bu hastalarda eritrosit sedimentasyon hızı ise genellikle 90 mm/saat ve üzerindedir. Dolayısıyla aşırı sedimentasyon yüksekliği yapan nedenler içinde ESH mutlaka düşünülmelidir.

ESH tanısı için 1992 yılında Yamaguchi tarafından tanımlanan majör ve minör ölçütler kullanılmaktadır (**Tablo I**). İkisi majör olmak üzere toplam 5 ölçütün hastalığın tanısı için sensitivi-

Tablo 1. Erişkin Still hastalığı tanısında Yamaguchi kriterleri*

Majör kriterler	Minör kriterler
Ateş>39°C (bir haftadan fazla)	Boğaz ağrısı
Nötrofilik lökositoz	RF veya ANA negatifliği
Rağ-ateşle başlayan	Karaciğer disfonksiyonu
Artralji >2 hafta	Lenfadenopati/ Hepatosplenomegali
RF; romatoid faktör, ANA; antinükleer antikor	
*Tanı için ikisi majör olmak üzere toplam 5 kriter gereklidir.	

tesinin %96,2 ve spesifitesinin %92,1 olduğu bildirilmektedir.¹³ Bizim olgumuzda da 2 majör ve 3 minör ölçüt bulunmaktaydı. Serolojik ve mikrobiyolojik incelemelerinde herhangi bir etken saptanmaması, kollajen doku belirteçlerinin negatif olması, batında veya toraksta lenfadenopatinin, malignite bulgusunun bulunmaması ve steroid tedavisine yanıt alınması nedeniyle olgumuza ESH tanısı konulmuştur.

ESH nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve kortikosteroidler ile genellikle başarılı bir şekilde tedavi edilmektedir. Bu tedavilere dirençli olgulara ise, infliksimab ve etanersept gibi anti-tümör nekroz faktörler ve bazen IL-1 blokajı yapan anakinra gibi ajanlar verilmektedir. Yine bu hastalarda plazmaferez, IV immünglobülin ve diğer immünesupresif ajanlar alternatif tedavilerdir.^{5,9} Çoğunlukla hastaların tedaviye dramatik bir şekilde iyi yanıt vermesine rağmen tedavi kesildikten sonra genellikle hastalık tekrarlamaktadır. Diğer yandan, özellikle sistemik bulguları olan hastaların klinik seyrinin daha iyi olduğu ve hayatı tehdit eden komplikasyonların daha az geliştiği bildirilmektedir.⁵

Sonuç olarak, ESH, nadir görülmesine rağmen özellikle nedeni bilinmeyen ateş ve birden çok sistem tutulum bulgularıyla başvuran hastalarda ön planda düşünülmesi gereken önemli bir hastalıktır. Bu hastalığın daha iyi tanınması yeni olguları daha kolay tanıyamamızı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Still GF. On a form of joint disease in children. *Med Chirm Trans* 1897;80:47-49.
2. Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 1971;30:121-133.
3. Magadur-Joly G, Billaud E, Barrier JH, Pennec YL, Mason C, Renou P, et al. Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in West France. *Ann Rheum Dis* 1995;54:587-590.
4. Wakai K, Ohta A, Tamokoshi A, Ohno Y, Kawamura T, Aoki R, et al. Estimated prevalence and incidence of adult Still's disease: findings by a nationwide epidemiological survey in Japan. *J Epidemiol* 1997;7:221-225.
5. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2006;65:564-572.
6. Dalkılıç E, Güllülü M, Karakoç Y, Yavuz M, Dilek K, Özkan A. [Adult Still's Disease – Evaluation Of 30 Patients]. *T Klin Immunol Romatol* 2003;3:66-69.
7. Bingöl Z, Çömçe F, Kolsuk EA, Tabak L. Plöroperikarditle seyreden Erişkin Stil Hastalığı. *İst Tıp Fak Derg* 2010;73:14-17.
8. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EM, Mudde AH, Dofferhoff TS, Richter C, et al. prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:26-38.
9. Cheema GS, Quismorio FP Jr. Pulmonary involvement in adult-onset Still's disease. *Curr Opin Pulm Med* 1999;5:305-309.
10. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, Carette S, Décary F, Salusinsky-Sternbach M, et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991;70:118-136.
11. Fautrel B, Le Moël G, Saint-Marcoux B, Taupin P, Vignes S, Rozenberg S, et al. Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2001;28:322-329.
12. Slovis BS, Eyley AE. A 33-Year-Old Man With Pharyngitis, Transient Rash, and Multiorgan System Failure. *Chest* 2007;132:1080-1083.
13. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992;19:424-430.
14. Esdaile JM, Tannenbaum H, Hawkins D. Adult Still's disease. *Am J Med* 1980;68:825-830.