

Nedeni Bilinmeyen Ateş Etiyolojisinde Erişkin Still Hastalığı ve Literatürün İrdelenmesi

Adult-onset Still's Disease in the Etiology of Fever of Unknown Origin and Review of the Literature

Mehmet ULUĞ, Nuray Can ULUĞ*

Özel BSK Anadolu Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Kütahya, Türkiye

*Özel BSK Anadolu Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Kütahya, Türkiye

Özet

Erişkin Still hastalığı (ESH) etiyoloji ve patogenezi bilinmeyen sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Ateş tek ve ana semptom olabileceğinden nedeni bilinmeyen ateş (NBA) yapan hastalıklar arasında önemli bir yer almaktadır. Hiperferritinemi, lökositoz varlığı ile antinükleer antikor ve romatoid faktör negatifliği en önemli laboratuvar bulgularıdır. Tedavisinde steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, kortikosteroidler ve immünomodülatör ilaçlar kullanılmaktadır. Bu çalışmada, başlangıçta NBA olgusu olarak araştırılmış ve sonrasında ESH tanısı almış olan bir olgu literatür verileri eşliğinde rapor edilmiştir. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2010;56:97-99*.
Anahtar Kelimeler: Nedeni bilinmeyen ateş, erişkin still hastalığı, ferritin, tedavi

Summary

Adult-onset Still's disease (AOSD) is a systemic inflammatory disorder of unknown etiology and pathogenesis. Since a high fever is often the only manifestation, AOSD is regarded as an important cause of fever of unknown origin (FUO). The most important serological markers are hyperferritinemia, leukocytosis, negative antinuclear antibodies and rheumatoid factor. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids and immunomodulating drugs are used for its treatment. In this study, we present an AOSD case, which was evaluated at the beginning as a FUO, and a review of the related data in the literature. *Turk J Phys Med Rehab 2010;56:97-99*.
Key Words: Fever of unknown origin, adult-onset still's disease, ferritin, treatment

Giriş ve Genel Bilgi

Nedeni bilinmeyen ateş (NBA) ilk kez 1961 yılında Petersdorf ve Beeson tarafından tarif edilmiş olup 38,3°C'nin üzerinde en az üç haftadır süren ve hastanede bir haftalık araştırmaya rağmen nedeni açıklanamayan ateş olarak tanımlanmıştır (1). NBA serilerine bakıldığında bu tanım içindeki hastalıklar; enfeksiyon hastalıkları, maligniteler, kollajen vasküler hastalıklar, diğer sebepler ve tanı konulamayan olgular olarak beş grupta sınıflandırılmaktadır (2). Kollojen vasküler hastalıklar grubunda erişkin Still hastalığı (ESH) ilk sırada yer almaktadır (3).

ESH, juvenil kronik artrit akut sistemik başlangıçlı formu ile aynı klinik ve laboratuvar özellikleri gösteren ve 16 yaşından büyüklükte görülen inflamatuvar sistemik bir hastalıktır (4). Hastalığın etiyojisi tam bilinmemekle beraber değişik enfeksiyöz ajanlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Virüslerden; kızamıkçık, ekovirüs 7, kabakulak, Epstein-Barr virüsü, sitomegalovirüs, paramyoflora ve parvovirüs, bakterilerden ise *Yersinia enterocolitica*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Brucella abortus* ve *Borrelia burgdorferi* suçlanmıştır (4,5). Hastalıkta genetik faktörlerin de etiolojide yer alabileceği ileri sürülmektedir. Fransa'da 62 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada HLA-B17, B18, B35 ve DR2'nin bu hastalıkla belirgin birlikteliği tespit edilmiştir (6).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Mehmet Uluğ, Alipaşa Mah. Fsm Bulvarı No: 9 43100 Kütahya, Türkiye
Tel: +90 274 228 15 89 E-posta: mehmetuluğ21@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** Mayıs/May 2009 **Kabul Tarihi/Accepted:** Kasım/November 2009
Not: Bu çalışma, XIV. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 25-29 Mart 2009, Lara, Antalya'da poster olarak sunulmuştur.

© Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / © Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation, Published by Galenos Publishing.

Ateş, eklem bulguları, cilt döküntüsü, boğaz ağrısı ve çeşitli organ tutulumları ESH'nin başlıca klinik belirtilerini oluştururken; sedimantasyon yüksekliği, nötrofil hâkimiyetli lökositoz, hiper gammaglobülinemi, antinükleer antikor (ANA) ve romatoid faktör (RF) negatifliği ve akut faz cevabıyla açıklanamayacak derecede yüksek ferritin düzeyleri ESH'nin önde gelen laboratuvar bulgularını oluşturur (4-7).

Hastalığın patognomonik bir laboratuvar ve histopatolojik bulgusu yoktur. Tanı klinik bulgular ile konulmaktadır. Hastalıkta, kliniğin tam oturduğu dönemde tanı koymak sorun olmasa da, ilk haftalar ve aylarda tanıda zorluklar olabilmektedir. Bazen ateş tek bulgu olup hastalar NBA olguları olarak karşımıza çıkabilmektedir (8). Bu çalışmada, öncelikle NBA olarak araştırılan ve sonrasında ESH tanısı alan olgumuzu literatür verileri eşliğinde sunarak, hastalıkta görülebilecek bulguları irdeledik.

Olgu

Polikliniğimize, üç aydır devam eden ateş, üşüme-titrete, yaygın kas-eklem ağrısı ve ateşli dönemde ortaya çıkan deri döküntüsü ve kilo kaybı şikâyeti ile gelen 54 yaşındaki erkek hasta değerlendirildi. Hastanın hikâyesinden, şikâyetinin yaklaşık olarak üç ay önce başladığı, değişik sağlık kuruluşlarında bir çok tetkik yapılmasına rağmen tanı konulamadığı, hastaya ampirik olarak sırasıyla amoksisilin-klavunat ve siprofloksasin tedavilerinin başladığı ancak yanıt alınmadığı anlaşıldı. Hasta bu sağlık merkezlerinde özellikle malignite açısından araştırılmıştı. Hastanın tümör belirteçleri negatif olup yapılan kemik iliği ve kas biyopsisinde patolojik bulguya rastlanmamıştı. Ayrıca çekilen batin ve toraks tomografileri de normal idi. Hastadan alınan kan ve idrar kültüründe üreme olmazken, gaita ve boğaz kültürleri normal florayı içermekteydi.

Hastanın yapılan fizik muayenesinde ateş: 37,6°C idi. Her iki dizde ağrı ve hafif fleksiyon kontraktürü dışında diğer fizik muayene bulguları doğaldı. Laboratuvar değerleri olarak beyaz küre: 13200/mm³ (%88 parçalı), hemoglobin: 10,1 gr/dl, hematokrit: %29,8, trombosit: 182000/mm³, ESR: 95 mm/saat, CRP: 68 mg/dl, ALT: 38 U/L, AST: 31 U/L, üre: 41 mg/dl ve kreatinin: 1,1 mg/dl olarak saptandı. Rose-Bengal ve Grubal-Widal testleri negatif idi. Ayrıca Anti-toxoplazma Ig M, Anti-Rubella Ig M, Anti-CMV Ig M, Anti-HSV Ig M, Anti-EBV VCA Ig M değerleri negatif bulundu.

Hastanın ateş takiplerinde her gün saat 16:00-18:00 arasında ateşinin yükseldiği ve bu dönemde ortaya çıkan sonra kaybolan eritematöz maküler döküntü tespit edildi. Üç günlük takipten sonra yapılan tetkiklerde ANA ve RF negatif, protein elektroforezinde α 1 ve α 2 globülin fraksiyonlarında artış ve ferritin: 1243 ng/ml olarak bulundu. Bu bulgularla hastada ESH düşünüldü, naproksen sodyum (1100 mg/gün) tedavisine başlandı. Bu tedaviyle ateşi dördüncü gün düşen ve kliniği düzelen hastanın tedavisi üç aya tamamlandı ve sonra kesildi. Remisyon sonrası bir yıllık takipte hastanın hiçbir şikâyeti olmadı ve tamamen düzeldiği gözlemlendi.

Tartışma

ESH nadir görülen bir hastalık olup yapılan çalışmalarda yıllık insidansı 0,16-1,47/100000 olduğu bildirilmektedir (4,7). Hastalık bimodal yaş dağılımı gösterir, 16-25 ve 36-45 yaşları arasında iki pik yapar. Bununla birlikte bazen ileri yaşlarda da saptanabilir (6,7).

Son yıllarda ESH daha iyi bilinen ve tanının daha kolaylıkla konulabildiği bir hastalık olmuştur. Ancak erken tanıda halen zorluklar vardır. Hastalıktaki bulgular birbirini takiben ortaya çık-

makta, zamanla klinik tablo tam olarak yerleşmektedir. Bununla beraber tanının diğer hastalıklar özellikle lenfoma, infeksiyon hastalıkları, granülomatöz hastalıklar ve diğer kollojen doku hastalıkları dışlandıktan sonra konulabilmesi nedeniyle tanıda gecikmeler olabilmektedir. Başvuru ve tanı konana kadar geçen ortalama süre, sunulan olguda olduğu gibi, 4±1 aydır (4,7).

NBA serilerinde önemli bir yer tutan ESH, bu tip olgularda ilk akla gelmesi gereken ancak en son tanı konulması gereken hastalıktır. Çünkü ESH'nin en önemli semptomları olan ateş, artralji, artrit ve döküntü pek çok hastalığın kliniğinde de yer alır. Medline taramalarında (1966-2001), NBA serilerinde ESH yer almazken (9), ülkemizde sunulan NBA serilerinde tespit edilen ESH oranı Tablo 1'de (1-3,9-16) gösterildi. Ateşin özelliği quodiamdiem tipindedir yani günde bir veya iki kez 39-40°C'yi bulan ancak normal seviyelere de düşebilen tipik ateş vardır. Ekstremiteler, gövde ve bazen yüzde genellikle ateşle birlikte ortaya çıkan, çabuk solan maküler veya makülopapüler tipik döküntü hastalığın başlangıcında hastaların yarısında saptanırken, izlemde hastaların çoğunda gelişmektedir (8). Döküntüler bazen kaşıntı ile birlikte olabilir ve başlangıçta ilaç alerjisi olarak değerlendirilebilir. Yaygın eklem ağrıları hastaların tümünde vardır ve bazen hastalar artrit olmadan yalnız artralji ile karşımıza çıkabilmektedir. En sık olarak dizler (sunulan olguda olduğu gibi), el ve ayak bilekleri olmak üzere poliartiküler veya oligoartiküler tutulum olur ve genellikle simetrik tutulumla meyillidir (17).

Laboratuvar bulgularından akut faz cevabında artış, nötrofil hakimiyetli lökositoz, karaciğer enzimlerinde yükselme, ANA ve RF negatifliği ESH'nin önde gelen bulgularıdır. Akut faz cevabıyla açıklanamayacak ölçüde yüksek ferritin düzeyleri ESH'nin en önemli laboratuvar bulgularından biridir ve tanıda %67-80 duyarlılığı, %36-46 özgüllüğü vardır (4). Mert ve ark. (9) çalışmasında hastaların %88'inde serum ferritin yüksekliği tespit edilmiştir. Serum ferritin seviyesi hastalık aktivitesini göstermez ancak hastalığın remisyonuna girmesiyle ferritin düzeylerindeki düşme tedaviye cevabı takip etmekte önemli bir parametredir (4,5,7,19). Diğer taraftan, karaciğerin olaya hangi seviyede katıldığı halen günümüzde aydınlatılmayı bekleyen önemli bir konudur. Sunulan olguda görülen klinik bulgular ve laboratuvar sonuçları Tablo 2'de literatür verileri eşliğinde sunuldu.

Tablo 1. Ülkemizde sunulan NBA serilerinde ESH oranı.

Çalışma	Yılı	NBA		
		n	n	%
Araz ve ark. (10)	2000	30	3	10
Günderş ve ark. (1)	2002	45	0	0
Mert ve ark. (9)	2003	130	20	15,4
Öncü ve ark. (11)	2003	66	5	7,6
Tabak ve ark. (12)	2003	117	13	11,1
Özer ve ark. (2)	2004	86	1	1,2
Kaysı (3)	2004	57	6	10,5
Saltoğlu ve ark. (13)	2004	87	4	4,6
Ergönül ve ark. (14)	2005	80	6	7,5
Sipahi ve ark. (15)	2005	857	49	5,7
Küçükardalı ve ark. (16)	2008	154	21	13,6
(n: Olgu sayısı)				
NBA: Nedeni Bilinmeyen Ateş, ESH: Erişkin Still Hastalığı				

Tablo 2. Sunulan olgunun klinik ve laboratuvar verilerinin literatür verileriyle karşılaştırılması.

	Demirci ve ark. (4) (n:12) %	Dalkılıç ve ark. (7) (n:30) %	Mert ve ark. (9) (n:20) %	Pouchot ve ark. (17) (n:62) %	Magadur-Joly ve ark. (18) (n:62) %	Sunulan olgu
Ateş	100	96,6	100	100	96,8	Var
Artralji veya artrit	100	100	90	100	96,8	Var
Döküntü	58,3	83,3	85	87	77,4	Var
Splenomegali	58,3	40	40	55	22,8	Yok
Hepatomegali	-	-	25	44	-	Yok
Lökositoz	100	73,3	90	94	96,8	Var
ALT-AST yüksekliği	33	50	65	78	48,3	Yok
ANA negatifliği	100	96,6	80	-	92	Var
RF negatifliği	100	100	100	-	98,4	Var
(n: Olgu sayısı)						

ESH tedavisinde steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) yanında kortikosteroidler ve diğer bazı immünmodülatör ajanlarda kullanılmaktadır (20). NSAİİ içinde indometazin (12 mg/kg/gün) en etkilisidir. Tedavi hastalığın remisyonunu takiben 1-3 ay daha sürdürülmelidir. Hepatotoksisite, indometazinin sık görülen yan etkilerinden biridir ve tedavinin değiştirilmesinde en önemli etkidir. Yüksek ateş atakları, şiddetli eklem bulguları veya viseral organ tutulumu olan olgulara kortikosteroid verilebilir (9). Genellikle prednizolon dozu 0,5-1 mg/kg/gündür. İmmünmodülatör ilaçlar içinde kinin türevleri ve metothreksat ön sıralarda yer almakla beraber (21) dirençli olgularda siklosporin-A, siklofosamid, sülfasalazin, intravenöz immünglobülin ve plazmaferez de kullanılabilir (20). Sunulan olguda ise naproksen sodyum tedavisi verilmiş olup, tedavinin dördüncü gününde hastanın şikayetlerinde düzelme olmuştur. Tedavi klinik iyileşmeyi takiben üç ay daha devam ettirilmiş ve sonra sonlandırılmıştır. Hasta remisyon sonrası bir yıl takip edilmiş ve bu süreçte hastanın herhangi bir şikayeti olmamıştır.

Sonuç

ESH, NBA etiolojisinde sık rastlanan bir hastalık değildir. NBA olgularında etioloji araştırılırken ateşin infeksiyon dışı durumlarda da gözlenebileceği unutulmamalıdır. Bu olgularda ateşe eşlik eden eklem ağrısı, döküntü, sedimantasyon ve serum ferritin yüksekliği ile lökositoz varlığında ESH ayrıca tanıda mutlaka düşünülmelidir. ESH'nin tedavisinde indometazine alternatif olarak naproksenin de kullanılabilirliği akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Gündeş SG, Mutlu B, Akhan S, Vahaboğlu H, Willke A. Nedeni bilinmeyen ateş: 45 olgunun değerlendirilmesi. *Klimik Derg* 2002;15:39-42.
2. Özer S, Ak Ö, Genç S, Ustaoglu R, Karagöz G. Nedeni bilinmeyen ateş: 86 olgu bildirisi. *Klimik Derg* 2004;17:34-7.
3. Kaysı A. Nedeni bilinmeyen ateş. *ANKEM Derg* 2004;18:133-6.
4. Demirci M, Solmazgöl E, Şahan B, Kaplan M, Nalbant S. Erişkin Still hastalığı olgularımız. *Nobel Med* 2006;2:22-5.
5. Aktuğ-Demir N, Sümer Ş, Ural O. Erişkin Still hastalığı: Dört olgu sunumu. *Klimik Derg* 2008;21:21-3.
6. Şendur F, Gürer G, Aydeniz A. Erişkin Still hastalığı. *Romatizma* 2004;19:73-9.

7. Dalkılıç E, Güllülü M, Karakoç Y, Yavuz M, Dilek K, Özkan A, et al. Erişkin Still hastalığı-30 olgunun değerlendirilmesi. *T Klin İmmünol Romatol* 2003;3:66-9.
8. Ayaşlıoğlu E, Turgay M, Kınıklı G, Duman M, Tokgöz G. Erişkin Still hastalığı: 6 olgu bildirisi. *Klimik Derg* 2000;13:12-6.
9. Mert A, Özaras R, Tabak F, Bilir M, Öztürk R, Özdoğan H, et al. Fever of unknown origin: a review of 20 patients with Adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol* 2003;22:89-93. [Abstract] / [PDF]
10. Araz M, Okan V, Sirmatel F, Demirci F, Kepekçi Y, Uçarer O. Nedeni bilinmeyen ateş: 30 olgunun değerlendirilmesi. *Klimik Derg* 2000;13:8-11. [Full Text] / [PDF]
11. Öncü S, Ertuğrul MB, Çağatay AA, Özsüt H, Eraksoy H, Çalangu S. Nedeni bilinmeyen ateş: 66 olgunun analizi. *Klimik Derg* 2003;16:108-12. [Full Text] / [PDF]
12. Tabak F, Mert A, Çelik AD, Özaras R, Altıparmak MR, Öztürk R, et al. Fever of unknown origin in Turkey. *Infection* 2003;31:417-20. [Abstract] / [PDF]
13. Saltoğlu N, Taşova Y, Midikli D, Aksu HS, Sanlı A, Dündar İH. Fever of unknown origin in Turkey: evaluation of 87 cases during a nine-year-period of study. *J Infect* 2004;48:81-5. [Abstract]
14. Ergönül Ö, Willke A, Azap A, Tekeli E. Revised definition of "fever of unknown origin": limitations and opportunities. *J Infect* 2005;50:1-5. [Abstract]
15. Sipahi OR, Senol S, Arsu G, Pullukcu H, Tasbakan M, Yamazhan T, et al. Pooled analysis of 857 published adult fever of unknown origin cases in Turkey between 1990-2006. *Med Sci Monit* 2007;13:318-22. [Abstract] / [PDF]
16. Küçükardal Y, Öncül O, Çavuşlu Ş, Danacı M, Çalangu S, Erdem H, et al. The spectrum of diseases causing fever of unknown origin in Turkey: a multicenter study. *Int J Infect Dis* 2008;12:71-9. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
17. Pouchot J, Sampalis J, Beaudet F, Carette S, Decary F, Salusinsky-Sternbach M, et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course and outcome in 62 patients. *Medicine* 1991;70:118-36. [Abstract]
18. Magadur-Joly G, Billaud E, Barrier JH, Pennec YL, Masson 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;54:587-90. [Abstract] / [PDF]
19. Fautrel B. Adult-onset Still disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:773-92. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
20. Efthimiou P, Palk PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2006;65:564-72. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
21. Kurasawa M, Kotani K, Kurasawa G, Shida K, Yamada S, Tago T. Adult-onset Still disease in a patient over 80 years old successfully treated with low-dose methotrexate therapy. *Age Ageing* 2007;36:104-6. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]