

## Erişkin Still Hastalığı: Dört Olgu Sunumu

Nazlım Aktuğ-Demir, Şua Sümer, Onur Ural

**Özet:** Erişkin Still hastalığı (ESH); etyolojisi ve patogenezi bilinmeyen, ateş, döküntü ve eklem bulgularıyla karakterize sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Hiperferritinemi, lökositoz varlığı ile antinükleer antikor (ANA) ve romatoid faktör (RF) negatifliği en önemli laboratuvar bulgularıdır. ESH tedavisinde nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), aspirin, kortikosteroidler ve immünomodülatör ilaçlar kullanılır. Hastalığın patognomonik bir laboratuvar veya histopatolojik bulgusu yoktur; tanı klinik bulgularla konulmaktadır. Hastalığın klinik tablosunun belirginleşmediği ilk haftalarda tanı koymak güçtür. Bu nedenle, olgular nedeni bilinmeyen ateş (NBA) tablosuyla karşımıza çıkabilir. Bu yazıda, NBA tanısı ile takip edilirken ESH tanısı almış dört olgu sunulmuştur.

**Anahtar Sözcükler:** Nedeni bilinmeyen ateş, erişkin Still hastalığı.

**Summary:** Four cases with adult-onset Still's disease. Adult-onset Still's disease is a systemic inflammatory disease characterized by fever, rash and joint symptoms with unknown etiology and pathogenesis. The most important serological markers are hyperferritinemia, leukocytosis, antinuclear antibodies (ANA), and rheumatoid factor (RF) negativity. NSAID, aspirin, corticosteroids, and immunomodulator drugs are used for therapy. Adult-onset Still's disease is diagnosed by clinical findings, there is not definitive serological markers or histopathological findings. It is difficult to diagnose adult-onset Still's disease at first weeks because its clinical findings are not clear. Sometimes, these cases are presented as "fever of unknown origin (FUO)" at the beginning. In this article, we report four cases with adult-onset Still's disease which were investigated as FUO.

**Key Words:** Fever of unknown origin, adult-onset Still's disease.

### Giriş

Erişkin Still hastalığı (ESH), etyolojisi ve patogenezi bilinmeyen, ateş, döküntü ve eklem bulgularıyla karakterize sistemik inflamatuvar bir hastalıktır (1,2). İlk kez 1971 yılında Bywaters tarafından tanımlanmıştır (2-6). Hastalık 15-25 ve 36-46 yaşları arasında olmak üzere iki pik yapar. Ortalama görülme yaşı otuzdur. Pay ve arkadaşları (3) yaptıkları çalışmada ESH yaş ortalamasını 27 olarak bildirmişlerdir. ESH'de ileri yaşta başlayan olgular da bildirilmiştir (4,6,7).

ESH'nin etyolojisi tam bilinmemekle beraber değişik enfeksiyöz ajanlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Viruslardan; kızamıkçık, ekovirus 7, kabakulak, Epstein-Barr virusu, sitomegalovirus, parainfluenza ve parvovirus, bakterilerden ise; *Yersinia enterocolitica* ve *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Brucella abortus* ve *Borrelia burgdorferi* suçlanmıştır (6-8). Bu hastalıkta genetik faktörlerin de önemli olabileceği ileri sürülmüştür. Fransa'da 62 ESH'li olguda yapılan bir çalışmada HLA B17, B18, B35 ve DR2'nin bu hastalıkla belirgin birlikteliği saptanmıştır (7).

ESH günde bir veya iki kez yükselen, en az bir kez normale dönen ateş, eklem bulguları, döküntü ile karakterizedir (4-6). Hiperferritinemi, lökositoz varlığı ile antinükleer antikor (ANA) ve romatoid faktör (RF) negatifliği en önemli laboratuvar bulgularıdır (10,11).

Tedavi protokolüne hastalığın ciddiyeti ve organ tutulumuna göre karar verilmelidir. ESH'de nonsteroid antiinflama-

tuvar ilaçlar (NSAİİ), aspirin, kortikosteroidler ve immünomodülatör ilaçlar kullanılır. NSAİİ içinde indometasin (12 mg/kg/gün) en etkilisidir. Aspirin veya NSAİİ, hastalığın remisyonunu takiben 1-3 ay daha sürdürülmelidir (4,6). Yüksek ateş atakları, şiddetli eklem semptomları veya internal organ tutulumu olan olgulara kortikosteroid verilebilir. (4,7). İntramüsküler altın tuzları, hidroksiklorokin, azotiopürin, siklofosfamid, siklosporin, sülfasalazin ve intravenöz immün globulin ESH'de çalışmaları süren immünomodülatör ilaçlardır (4).

Hastalığın patognomonik bir laboratuvar ve histopatolojik bulgusu yoktur. Tanı klinik bulgularla konulmaktadır. Hastalığın klinik tablosunun belirginleşmediği ilk haftalarda tanı koymak güçtür. Bazen hastalığın tek bulgusu ateş olup, olgular nedeni bilinmeyen ateş (NBA) tablosuyla karşımıza çıkabilir (5,12,14).

Bu yazıda, NBA tanısı ile takip edilirken ESH tanısı almış dört olgu sunulmuştur.

### Olgular

**Olgu 1:** 59 yaşında bayan hasta, kliniğimize yaklaşık 60 gündür günde iki kez yükselen ateş ve yaygın eklem ağrıları şikayetleriyle başvurdu. Bu şikayetleri nedeniyle değişik sağlık kuruluşlarında birçok tetkik yapılan ve tanı konulamayan hastaya ampirik olarak sırasıyla ampisilin-sulbaktam, siprofloksasin ve imipenem tedavileri başlanmıştır. Fizik muayenesinde, ateşi 38.4°C olarak ölçüldü. Eklem hareketleri kısıtlılığı dışında diğer fizik muayene bulguları doğaldı. Laboratuvar değerleri lökosit 23 000/mm<sup>3</sup> (%80 parçalı), Hb 9.7 gr/dl, Hct %29, trombosit 72 000/mm<sup>3</sup>, eritrosit sedimantasyon hızı

(ESR) 127 mm/saat, SGOT 44 U/lt, SGPT 21 U/lt, üre 42 mg/dl, kreatinin 1 mg/dl, ANA (-), RF (-) idi; alınan kan, idrar ve boğaz kültüründe patojen etken üremedi; primer hepatit markırları negatif, *Toxoplasma* IgM (-), CMV IgM (-), rubella IgM (-), PA akciğer grafisi doğal, ferritin 1338 ng/ml olarak saptandı. Karın ultrasonografisi normal olarak değerlendirildi.

Bu bulgularla hastada ESH olduğu düşünüldü. Romatoloji servisi ile konsülte edilerek önerileri doğrultusunda, NSAİİ tedavisi başlandı. Tedavinin beşinci gününde üre, kreatinin değerlerinin yükselmesi üzerine tedavisi prednizolon 70 mg/gün ile değiştirildi. Bu tedaviyle kliniği düzelen hastanın Romatoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları kliniklerinde yapılan bir yıllık takiplerinde tamamen düzeldiği gözlemlendi.

**Olgu 2:** 69 yaşında erkek hasta, kliniğimize yaklaşık 40 gündür olan ateş ve diz ağrısı şikayetleriyle başvurdu. Fizik muayenesinde, ateşi 38.3°C olarak ölçüldü. Her iki dizde hafif fleksiyon kontraktürü dışında diğer fizik muayene bulguları doğaldı. Laboratuvar değerleri lökosit 17 900/mm<sup>3</sup> (%83 parçalı), Hb 12.2 gr/dl, Hct %37.4, trombosit 264 000/mm<sup>3</sup>, ESR 142 mm/saat, SGOT 57 U/lt, SGPT 55 U/lt, üre 70 mg/dl, kreatinin 0.7 mg/dl, ANA (-), RF (-) idi; alınan kan, idrar ve boğaz kültüründe patojen etken üremedi; primer hepatit markırları negatif, *Toxoplasma* IgM (-), CMV IgM (-), rubella IgM (-), PA akciğer grafisi doğal, ferritin 1827 ng/ml olarak saptandı. Karın ultrasonografisi normal olarak değerlendirildi.

Bu bulgularla hastada ESH olduğu düşünüldü. NSAİİ tedavisine başlandı. Tedavinin birinci gününde ateşi düşen hastanın takibinin beşinci gününde trombosit sayısının düşmesi üzerine tedavisi prednizolon 60 mg/gün şeklinde düzenlendi. Bu tedaviyle kliniği düzelen hastanın Romatoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları kliniklerinde yapılan bir yıllık takiplerinde tamamen düzeldiği gözlemlendi.

**Olgu 3:** 62 yaşında bayan hasta, kliniğimize bir aydır süren, daha çok geceleri olmak üzere günde bir-iki kez yükselen ateş, diz ağrısı şikayetleriyle başvurdu. Fizik muayenesinde, ateşi 38.1°C olarak ölçüldü. Karaciğeri 2 cm ele gelen hastanın diğer fizik muayene bulguları doğaldı. Laboratuvar değerleri lökosit 19 200/mm<sup>3</sup> (%83 parçalı), Hb 10.4 gr/dl, Hct %32.3, trombosit 247 000/mm<sup>3</sup>, ESR 122 mm/saat, SGOT 30 U/lt, SGPT 23 U/lt, üre 66 mg/dl, kreatinin 0.9 mg/dl, ANA (-), RF (-) idi; alınan kan, idrar ve boğaz kültüründe patojen etken üremedi; primer hepatit markırları negatif, *Toxoplasma* IgM (-), CMV IgM (-), rubella IgM (-), PA akciğer grafisi doğal, ferritin 1593 ng/ml olarak saptandı. Batın ultrasonografisinde hepatomegali tespit edildi.

Bu bulgularla hastada ESH olduğu düşünüldü. NSAİİ tedavisine başlandı. Bu tedaviyle kliniği düzelen hastanın Romatoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları kliniklerinde yapılan bir yıllık takiplerinde tamamen düzeldiği gözlemlendi.

**Olgu 4:** 16 yaşında erkek hasta, kliniğimize 70 gündür devam eden ateş, boğaz ağrısı, yaygın kas ve eklem ağrısı şikayetleriyle başvurdu. Fizik muayenesinde; ateş 38.9°C olarak ölçüldü. Karaciğeri 1-2 cm ele gelen ve kaslarında yaygın hassasiyeti olan hastanın diğer fizik muayene bulguları doğaldı. Laboratuvar değerleri WBC 17 900/mm<sup>3</sup> (%78 parçalı), Hb 12.9 gr/dl, Hct %38.5, PLT 289 000/mm<sup>3</sup>, ESR 32 mm/saat, SGOT 30 U/lt, SGPT 45 U/lt, üre 23 mg/dl, kreatinin 0.6 mg/dl, ANA (-), RF (-) idi; alınan kan, idrar ve boğaz kültüründe patojen etken üremedi; primer hepatit markırları

**Tablo 1. Still Hastalığı Tanı Kriterleri\***

Majör Bulgular	Minör Bulgular
Ateş	Boğaz ağrısı
Artrit veya artralji	LAP/hepatosplenomegali
Tipik raş	Karaciğer enzim yüksekliği
Lökositoz >10 000/mm <sup>3</sup>	ANA negatifliği
RF negatifliği	
* Tanı için en az iki majör olmak üzere beş kriter gereklidir. Ateş, lökositoz, artralji, ANA (-), RF (-) bütün olgularımızda mevcuttu.	

negatif, *Toxoplasma* IgM (-), CMV IgM (-), rubella IgM (-), PA AC grafisi doğal, ferritin 1500 ng/ml, (11-360 ng/ml) borellia IgM negatif olarak tespit edildi. Karın ultrasonografisinde hepatomegali tespit edildi.

Bu bulgularla hastada ESH olduğu düşünüldü. Romatoloji servisi ile konsülte edilerek önerileri doğrultusunda, NSAİİ tedavisi başlandı. Bu tedaviyle kliniği düzelen hastanın Romatoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları kliniklerinde yapılan bir yıllık takiplerinde tamamen düzeldiği gözlemlendi.

### İrdeleme

ESH, etyolojisi ve patogenezi bilinmeyen, ateş, döküntü ve eklem bulgularıyla karakterize sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Tanı klinik bulgularla konulmaktadır. Bazen hastalığın tek bulgusu ateş olup, olgular NBA tablosuyla karşımıza çıkar. Bu hastalar öncelikle infeksiyon hastalıkları kliniğine başvururlardır. Yapılan çalışmalarda NBA nedenleri arasında infeksiyonlar ilk sırada karşımıza çıkmaktadır. Kollajen vasküler hastalıklar ve neoplazmlar diğer sık nedenler olarak tespit edilmektedir. Kollajen doku hastalıkları arasında en sık neden ESH'dir (14). ESH görülme sıklığı 100 000'de 0.1-1 arasındadır (4,13-16).

ESH için farklı araştırmacılar tarafından geliştirilmiş tanı kriterleri söz konusudur. Olgularımızın standardizasyonu için Yamaguchi ve arkadaşları (6,16)'nın 1992 yılında tanımladıkları kriterler uygulandı (Tablo 1).

ESH'nin başlıca klinik bulguları, ateş, artralji ve döküntüdür. Ateşin özelliği "quotidian" tipte (günde bir veya iki kez 40°C'ye kadar yükselen ve bir kez normal veya normalin altına inen ateş) olmasıdır. Pay ve arkadaşları (3) 95 vakalık serilerinde, olguların %98.9'unda ateş, %100'ünde artralji, %82.1'inde döküntü saptamışlar. Çağatay ve arkadaşları (2) ise 84 vakalık serilerinde olguların %95.2'inde ateş, %96.4'ünde artralji, %59.5'inde raş tespit etmişlerdir. Olgularımızın hepsinde ateş şikayeti mevcuttu ve bu ateşin özelliği "quotidian" ateşle uyumluydu. Sık rastlanan klinik bulgu olan artralji de olgularımızın hepsinde gözlemlendi. ESH için tipik bulgulardan biri olan ESH raşı, sarımsı-pembe renkte, ateşle birlikte görülen, çoğunlukla gövde ve ekstremitelerin ekstansör yüzünde maküler veya makülopapüler erüpsiyon şeklinde bir döküntüdür. Raş, genellikle ateş sırasında görülür ve ateşin düşmesi ile kendiliğinden geçebilir. Olgularımızın hiçbirinde raş tespit edilmedi. Bu durum raşın ateşli dönemde kısa süreli olarak görülmesine ve bu nedenle tespit edilmemiş olmasına bağlanabilir.

Akut faz reaktanı olan ferritin ESH'li olguların %70'inde yüksek tespit edilmektedir (13,17). Belirgin olarak yüksek saptanan ferritin düzeyinin bu hastalıkta tanı koydurucu olduğu belirtilmiştir. Hastalık aktivitesi ile ferritin düzeyinin arasında yakın bir ilişki olduğu ve tedavinin takibinde kullanılabilceği ileri sürülmektedir (18). Bizim olgularımızın tamamında ferritin anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi. Bu hastalıkta ESR genelde 100 mm/saat ve üzerindedir. Üç olgumuzda ESR 100 mm/saat üzerinde tespit edildi. ESH'de lökositöz sık rastlanan bir laboratuvar parametresidir. Olgularımızın hepsinde lökosit sayısı 10 000/mm<sup>3</sup> üzerinde saptandı.

Tedavide NSAİİ, kortikosteroidler ve immünomodülatör ilaçlar kullanılmaktadır (4,13). NSAİİ içinde indometasin (12 mg/kg/gün) en etkilisidir. Tedavi hastalığın remisyonunu takiben 1-3 ay daha sürdürülmelidir (4). Yüksek ateş atakları, şiddetli eklem semptomları veya viseral tutulumu olan olgulara kortikosteroid verilebilir. Genellikle prednizolon dozu 0.5-1.0 mg/kg/gündür. İndometasin (12 mg/kg/gün) veya prednizolon 0.5-1.0 mg/kg/gün tedavisi verilen hastalarımızın hepsinde belirgin klinik düzelme gözlemlendi.

Sonuç olarak, ateş, infeksiyon hastalıklarının önemli bir bulgusu olmakla birlikte infeksiyon dışı durumlarda da görülebilir. Bu nedenle NBA olgularında etyoloji araştırılırken, ateşin infeksiyon dışı durumlarda da gözlenebileceği unutulmamalıdır. NBA nedeniyle takip edilen olgularda ateşe eşlik eden döküntü, eklem ağrısı, ESR yüksekliği, hiperferritinemi ve lökositöz varlığında ESH ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmalıdır.

#### Kaynaklar

1. Esdaile JM. Juvenil chronic arthritis. Adult Still's disease. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*. 5th ed. London: Mosby, 1998; 1-8
2. Cagatay Y, Gul A, Cagatay A, et al. Adult-onset Still's disease. *Int J Clin Pract* (In press)
3. Pay S, Turkcapar N, Kalyoncu M, et al. A multicenter study of patients with adult-onset Still's disease compared with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol* 2005; 25: 639-44
4. Şendur F, Gürer G, Aydeniz A. Erişkin Still hastalığı. *Romatizma* 2004; 1: 73-9
5. Ayaşlıoğlu E, Turgay M, Kınıklı G, et al. Erişkinde Still hastalığı: 6 olgu bildiri. *Klimik Derg* 2000; 13(1): 12-6
6. Demirci M, Solmazgül E, Şahan B, et al. Erişkin Still hastalığı olgularımız. *Nobel Med Tıp Derg* 2006; 2: 22-5
7. İnal V. Erişkin Still hastalığı. In: Gümüşiş G, Doğanavşargil E. *Klinik Romatoloji*. İstanbul: Deniz Matbaası, 1999: 281-5
8. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(5): 564-72
9. Wouters JM, van der Veen J, Putte LB, et al. Adult onset Still's disease and viral infections. *Ann Rheum Dis* 1988; 47(9): 764-7
10. Masson C, Le Loet X, Liote F, et al. Comparative study of 6 types of criteria in adult Still's disease. *J Rheumatol* 1996; 23(3): 495-7
11. Cush JJ, Medsger TA, Christy WC, et al. Adult-onset Still's disease. Clinical course and outcome. *Arthritis Rheum* 1997; 30(2): 186-94
12. Evans RH, Mansel RE, Borysiewicz IK, Williams BD. Pyrexia of unknown origin: the difficulty of establishing a diagnosis. *Br Med J* 1997; 314: 583-6
13. Yılmaz GR, Bulut C, Kaymaz Yılmaz D, et al. Nedeni bilinmeyen ateş tanısıyla takip edilen bir olgu nedeniyle erişkin Still hastalığı. *Flora* 2007; 12: 58-61
14. Tabak F. Nedeni bilinmeyen ateş: 17 yıllık deneyim. *Flora* 2001; 6: 260-6
15. Kelly J, Chowienzyk P, Gibson T. Sore throat and hyperferritinemia. *J R Soc Med* 2001; 94(8): 400-1
16. Affleck AG, Littlewood SM. Adult-onset Still's disease with atypical cutaneous features. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2005; 19: 360-3
17. Pouchot J, Sampalis JS, Beardet F, et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70: 118-36
18. Van-Reeth C, Le Moel G, Lanse Y, et al. Serum ferritin and iso-ferritin are tools for diagnosis of active adult Still's disease. *J Rheumatol* 1994; 21(5): 890-5