

Erişkin Still Hastalığı (2) Laboratuvar Bulguları, Histolojik Bulgular, Tanı ve Ayırıcı Tanı, Tedavi, Prognoz

Ahmet Gül

Erişkin Still hastalığına (ESH) özgü, tanı koydurucu bir laboratuvar testi yoktur. Fakat bazı bulgular, klinik ile birlikte tanı koymaya oldukça yardımcı olur (1).

Vakaların hemen tamamında eritrosit sedimentasyon hızı yükselmiştir ve önemli bir kısmında saatte 100 mm'yi aşabilir (2).

**Tablo 1. Erişkin Still Hastalığı'nda
Laboratuvar Bulguları (1)**

Yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (≥ 40 mm/saat)	% 96
Lökositoz ($\geq 10.000/mm^3$)	% 91
Lökositoz ($\geq 18.000/mm^3$)	% 60
Granülositoz ($\geq \% 90$)	% 35
Anemi (Hemoglobin < 10 g/dl)	% 68
Hipoalbuminemi (≤ 3.5 g/dl)	% 80
IgG artışı	% 62
IgA artışı	% 33
IgM artışı	% 23
ANA negatifliği	% 93
RF negatifliği	% 92
Karaciğer enzim seviyelerinde yükselme	% 71
Alfa-2 globulin artışı	% 80
Gamma-globulin artışı	% 52
Dolaşan immün komplekslerin varlığı	% 31
Artmış kompleman seviyeleri	% 40
Çok yüksek ferritin seviyeleri	?

Yüksek bir lökositoz değeri Still hastalığını kuvvetle destekleyen bir bulgudur. Vakaların yaklaşık üçte ikisinde $18.000/mm^3$ ve üzerinde olan lökosit sayısı $90.000/mm^3$ gibi çok yüksek değerlere çıkabilir. Nötrofilik karakterde olan lökositozda, % 35 vakada granülositlerin oranı % 90 ve üzerindedir ve sola kayma vardır. İmmatür eritrosit ve nötrofil prekürsörleri, olgun nötrofillerde tipik Pelger-Huët çekirdeği ile karakterize lökoeritroblastik reaksiyon görülen bir vaka tanımlanmıştır. Bununla beraber 4 vakada aktif hastalığa karşın normal lökosit değerleri ve 7 vakada sitotoksik bir ilaç kullanımı olmamasına karşın lökopeni bildirilmiştir (3). Tedavi ile bütün inflamasyon parametreleri düzelirken, lökosit değerlerinin inisyal değerleri kadar olmasa bile, yüksek kalabileceği yazılmıştır (2).

Kemik iliği incelemelerinde, normal bulgular görülen vakalar ile birlikte granülositik hiperplazi, eozinofili, plazmositoz ve mastositoz gösteren vakalar yayınlanmıştır.

Vakaların yaklaşık % 70'inde hemoglobin değerinin 100 ml'de 10 g veya altında olduğu saptanmıştır. Genellikle kronik inflamasyona bağlı normokrom normositer karakterde olan anemi, hastalık tedavi edilince düzelme gösterir. Altı hastada Coombs testi pozitif bulunmuş ve iki vakada Coombs negatif hemolitik anemi bildirilmiştir. Genellikle hastalarda trombositoz bulunmakla beraber trombositopeni de görülebilir. Geçici pansitopeni veya Coombs pozitif, lökosit ve trombosit antikoru bulunan pansitopeni vakaları gözlenmiştir.

Karaciğer fonksiyon bozuklukları ve hypoalbuminemi tanıya katkıda bulunan diğer önemli bulgulardır. Serum transaminaz, alkali fosfataz ve/veya laktik dehidrogenaz enzim seviyelerindeki yükselmeler hastalığın aktif döneminde görülür, genellikle hafif ve geçicidir. Fakat ciddi karaciğer yetersizliği gösteren üç vaka da bildirmiştir (4,5). Tedavi için kullanılan NSAİ drogların potansiyel hepatotoksik oldukları gözönüne alındığında, saptanan karaciğer fonksiyon bozukluklarının hastalığın kendisine mi, yoksa ilaç toksisitesine mi bağlı olduğunu değerlendirmek güçleşmektedir. Aspirin tedavisi altında iken Reye sendromu gelişen bir hasta bildirilmiştir (6).

Serum protein elektroforezlerinde, aktif inflamasyonun göstergesi olarak % 81 vakada alfa-2 globulin yüksekliği, % 53 vakada da gamma-globulin yüksekliği saptanmıştır.

Erişkin Still hastalığı olarak bildirilen vakalar toplu olarak incelendiğinde romatoid faktör ve antinükleer antikor sıklığı normal popülasyonda görülenden çok az yüksek bulunmuştur. Pozitif bulunduklarında genellikle çok düşük titrede olurlar (1). Bununla birlikte, benekli paternde ve yüksek titrede ANA ve yüksek titrede RF görülen vakalar da tanımlanmıştır. ESH'ni tanımlayan daha spesifik kriterler ve patognomonik laboratuvar bulguları saptanmaya kadar, vakalar arasında olası hatalı bildirimleri anlamak ve sonuçları değerlendirmek güç olmaktadır. Genellikle ESH'da RF ve ANA'nın negatif olması beklenmelidir.

İmmunglobulin miktarlarında değişen oranlarda artma bildirilmiştir. Çocuklarda normal popülasyondan daha sık selektif IgA eksikliği görüldüğü gibi, bir hastada IgA yokluğu, üç hastada IgA seviyelerinde azalma saptanmıştır. Üç vakada IgE titresi yüksek bulunmuştur.

Hipokomplementemi bildirilen bir vaka hariç, serum kompleman seviyelerinin normal veya yüksek olması, başta SLE ile olmak üzere ayırıcı tanıda yardımcı olabilir.

Kullanılan teknikler değişik olmakla beraber, incelenen 35 vakanın onbirinde dolaşan immün kompleksler tesbit edilmiştir. PPD antijeni ile yapılan deri testinin, 32 vakadan 28'inde negatif kalması ve dört vakada incelenmiş olan T hücre alt gruplarında CD4/CD8 oranının azalmış olması hücrel immünitede bir aksamayı göstermektedir.

Sinovyal sıvı incelemesi yapılan vakaların çoğunda orta veya belirgin derecede, nötrofillerin hakim olduğu lökositoz

Tablo 2. Ateş, Artrit ve Maküler/Makülopapüler Raş Yapabilmeleri Nedeniyle ESH ile Ayırıcı Tanıya Giren Hastalıklar (18)

- 1- **İnfeksiyon Hastalıkları**
 - a- Viral infeksiyonlar: Hepatit B virusu, rubella virusu, parvovirus, adenovirus, Epstein-Barr virusu, cytomegalovirus, coxsackievirus, echovirus ve HIV infeksiyonları
 - b. Diğerleri: İnfektif endokardit, tüberküloz, Lyme hastalığı
- 2- **Neoplastik Hastalıklar**
 - a. Akut lösemiler
 - b. Lenfomalar
 - c. Diğerleri
- 3- **Granülomatöz Hastalıklar**
 - a. Sarkoidoz
 - b. Crohn hastalığı
 - c. İdiopatik granülomatöz hepatit
- 4- **Kollajen Vasküler Hastalıklar**
 - a. Sistemik lupus eritematosus
 - b. Sistemik nekrotizan vaskülitler
 - c. Serum hastalığı benzeri reaksiyonlar (Hipersensibitile vaskülitleri)
 - d. Romatizmal ateş (febris rheumatica)
 - e. Dev hücreli arterit
 - f. Kawasaki hastalığı

ve total protein seviyelerinde artma bildirilmiştir. İncelenen plevra ve perikard sıvıları da eksüda niteliğinde bulunmuştur (7,8).

Son yıllarda çocuk ve erişkin Still hastalığının aktif döneminde çok yüksek ferritin düzeyleri bulunduğu bildirilmektedir (1,9,10). Serumda 1000 ng/ml üzerinde ve ortalama on binlerle ifade edilen ferritin seviyeleri, vücut demir depolarıyla bir uyum göstermez. Bu kadar yüksek değerlerin akut faz yanıtı ile de açıklanması güçtür. Ferritin aynı zamanda retikuloendotelial sistem hücreleri ve makrofajlarca da yapıldığından, bu değerler doğrudan patogeneze ilişkili olabilir. Az sayıda da olsa, incelenen diğer romatizmal hastalıklarda normal değerler elde edilmiştir. Aktif dönemde olmasına rağmen ferritin düzeyi normal ESH'ları da tanımlanmıştır (11). Tedavi sonrası normal değerlere düştüğü için, serum ferritin seviyesi sistemik hastalık aktivitesinin güzel bir göstergesi olabilir ve çok yüksek (> 1000 ng/ml veya > 4000 ng/ml) ferritin düzeyleri ESH tanısını, diğer klinik bulgularla beraber, kuvvetli bir şekilde destekleyebilir.

Serum PGE₁ seviyelerinde yükselme de yayımlanmıştır. Çok daha seyrek olarak dissemine intravasküler koagülasyon, soğuk aglütininer, hiperkalsemi, hiperürisemi, hiperürüri bildirilmiştir (1).

Radyolojik incelemelerde karpal, tarsal, interfalangeal ve servikal vertebra eklemlerinde ankiloz saptanması tanıda oldukça kıymetlidir.

Histolojik Bulgular

ESH çok sayıda organ ve sistemi etkilemesine karşın histolojik olarak tanı koyduracak spesifik lezyon saptanmıştır (1,7,12,13). Raş biyopsilerinde deride non-spesifik inflamatuvar reaksiyon bulunmakla beraber, birbiri ile çeli-

şen tanımlar yapılmıştır. Zamanlama konusunda bir bilgi verilmeksizin, perivasküler alanda ödem ile birlikte mononükleer hücre infiltrasyonu veya polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu olduğunu bildiren yazarlar olmuştur (7,12,13,14). Sinovyal biyopsi örneklerinde, hafif sinovyal hücre proliferasyonu, kan damarlarında artma ve vakaların çoğunda lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu bulunmuştur (1,8,12). Lenf gangliyonu biyopsilerinde reaktif hiperplazi görüldüğü ve bunun genellikle parakortikal tipte immünoblastik hiperplazi olduğu bildirilmiştir. İmmünoblastlarda görülen atipik, hatalı olarak lenfoma tanısı konmasına yol açabilir (15). Nekrotizan lenfadenit tesbit edilen bir vaka da bildirilmiştir (Kikuchi hastalığı) (1). Karaciğer biyopsilerinde vakaların çoğunda özellikle lenfosit ve plazma hücrelerinde oluşan portal iltihabi infiltrasyon, az sayıda vakada da hafif interstisyel hepatit, nekrozla birlikte fokal hepatit ve kronik nekroinflamatuvar karaciğer hastalığı saptanmıştır (1,5).

Tanı ve Ayırıcı Tanı

Patognomonik klinik ve laboratuvar bulgusu olmadığı için ESH tanısı bir eliminasyon tanısıdır. Her ne kadar klinik ve laboratuvar bulguları karakteristik bir tabloyu oluştursa da, benzer semptom ve bulgulara yol açan bütün hastalıklar ile ayırıcı tanı yapılması zorunludur. Bununla beraber böyle bir hastalığın söz konusu olabileceğini düşünmek bile hastayı oldukça invazif pekçok girişimden kurtarabilir.

Ani başlangıçlı yüksek ateş, artrit ve maküler/makülopapüler raş yapan bütün hastalıklar ayırıcı tanı listesine girmelidir. Bu hastalıklar Tablo 2'de belirtilmiştir.

Still hastalığı triadına yol açabilmekle beraber viral hastalıklarda, kronik hastalık anemisi, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı ve nötrofilik lökositozun genellikle bulunmaması, ayırıcı tanıda oldukça önemlidir. Bununla birlikte ESH'da akut hastalık sırasında çeşitli virüslere karşı spesifik antikor titrelerinde artış gözlenmesi ve persistan virus infeksiyonlarında kronik artrit görülebilmesi, virüsler ile ESH arasındaki ilişkiyi komplike hale getirmektedir. Pek çok yazar özellikle virüslerin ESH'na sebep olmasa bile, hastalığı tetiklediği görüşüne inanmaktadır (1,16,17,18,19).

Ateş, lokomotor sistem ve deri bulguları ile çeşitli konstitüsyonel semptomlara yol açmaları sebebiyle infektif endokardit, tüberküloz ve son yıllarda tanımlanmış olan Lyme hastalığı, aynı zamanda tedavi edilebilir hastalıklar olmaları sebebiyle mutlaka ayırıcı tanı listesine girmelidir. Klinik bulguların benzerliği sebebiyle atipik Lyme hastalığı olan bir hastaya başlangıçta ESH tanısının konması (20) ayırıcı tanı amacıyla önemli bazı serolojik testleri rutin olarak yapmanın faydasını vurgulamaktadır.

Sebebi açıklanamayan yüksek ateş, hepatosplenomegali, lenfadenomegali, anemi ve oldukça yüksek eritrosit sedimentasyon hızı değeri olan bir hastada doğal olarak lenfoproliferatif hastalıklar başta olmak üzere neoplastik hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir. ESH'da lenf gangliyonu biyopsilerinde atipik immünoblastların görülebileceği ve hatalı olarak lenfoma tanısı konabileceği unutulmamalıdır (15).

Herhangi bir tanı konulmaksızın bir yılı aşan sebebi bilinmeyen ateş tablosuna yol açan en sık hastalık grubunun granülomatöz hastalıklar olduğu bildirilmişse de (18), ayırıcı tanıda en büyük güçlüğü kollajen vasküler hastalıklar grubu çıkarır. Bu hastalıklar arasında SLE ayrı bir önem taşır. Lupuslu vakaların % 5'inde (fare veya sıçan karaciğer hücreleri ile) ANA'nın negatif olabileceği gözönüne alınırsa, ayırıcı tanının güçlüğü ortaya çıkar. ESH'da lökopeniden çok nötrofilik lökositozun oluşu, ateşin yükselmesi ile ortaya çıkan,

batıp çıkıcı karakterde olan, kalıcı ve fotosensitif olmayan maküler-makülopapüler raşım görülmesi, erozif değişiklikler ve ankiloz ile seyreden eklem bulgularının gelişebilmesi, kompleman seviyesinin normal veya yüksek olması ve ferritin düzeylerinin çok yüksek bulunması oldukça önemlidir. Yine de ANA negatif SLE vakalarını atlamamak amacıyla, insan epiteloid hücre kültürlerini kullanarak ANA aranması ve anti-Ro, anti-ssDNA antikorlarına bakılması önerilebilir (18).

Tedavi

Tedavide ilk basamak ilaçlar olarak asetil salisilik asit (ASA-Aspirin) ve indometasin başta olmak üzere NSAID'lar kullanılmaktadır. Aspirin ilk seçenек ilaç olarak önerilmiş ve 100-130 mg/kg dozda kullanıldığında, gereğinde 100-200 mg/gün indometasin ilave edilmesi ile, etkili olacağı ileri sürülmüştür (7). Oysa vakaların beşte birinden azı tek başına bu ilaçlara iyi yanıt vermiştir (1). Geri kalan vakalarda, özellikle sistemik semptomların kontrol altına alınabilmesi, 1 mg/kg prednisolon gibi yüksek dozda kortikosteroid kullanımı ile mümkün olabilmektedir. Hatta bazı hastalarda bir günlük toplam dozu gün içerisinde dağıtarak kullanmak gerekmiştir (1,2). Genellikle kortikosteroid ile semptom ve bulgular dramatik bir düzelmeye sağlanırsa da, bazan, özellikle eklem şikayetleri için indometasin ile kombinasyon gereksinimi doğmaktadır. Tedavi ile belirgin klinik yanıt alındıktan sonra, NSAID veya kortikosteroid dozu azaltılmaya veya kesilmeye çalışıldığında, çok sık nüks görülmektedir.

NSAID ile kortikosteroid kombinasyonuna karşın şiddetli ve persistan artrit bulunan hastalarda, uzun etkili ilaçlardan altın tuzları denenmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır. D-penisilamin ve immünosüpresif ilaçlar ile de olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Antimalaryal ilaç kullanılan az sayıda vakada faydalı bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Bununla beraber, eldeki vaka sayısı ve takip süreleri, uzun etkili ilaçların etkilerini objektif olarak değerlendirmeye yeterli değildir (1).

Literatürde plazmaferez gibi deneysel amaçla uygulanmış ve başarılı sonuç alınmış tedavi yöntemleri de bildirilmiştir (2).

Prognoz

ESH hakkındaki ilk yayınlarda, hastalığın prognozu ile ilgili oldukça iyimser kanaatlar yazıldıysa da, daha çok sayıda vakanın, daha uzun süreli takibi ile, hastalık seyrinin sandığı kadar selim olmadığı ve vakaların yaklaşık üçte birinde ağır deformasyon yapıcı artrit geliştiği görülmüştür (1,7,8,12,21,22). Kronik artıklar paternde ve poliartiküler başlangıç ve seyir gösteren hastalarda, fonksiyonel prognozun kötü olma olasılığı oldukça yüksektir. Kök eklem tutulması olanlarda da fonksiyonel prognoz iyi değildir (22,23). Bu hastalarda erken dönemden itibaren daha agresif bir tedavi protokolü izleme gerekli olmaktadır. Fakat kortikosteroid ve NSAID'lar ile hastalığın sistemik aktivitesi baskılsa bile, artrit deformasyon oluşturabilecek şekilde kötüleşebilmektedir (1).

Mono veya polisiklik sistemik hastalığı olan ve başlangıçta artrit olmayan veya oligoartiküler başlangıç ve seyir gösteren hastalarda fonksiyonel prognoz daha iyidir (22).

Hastalık nökslerle seyretme eğilimindedir ve alevlenmeler ilk atağa benzerse de, genellikle daha hafif şiddette olmaktadır (13).

Bazı hastalara tanı koymak amacıyla uygulanan çok sayı-

da invazif girişim de prognozu kötü yönde etkileyebilmektedir.

Sonuç

ESH, çocukluk çağında görülen sistemik başlangıçlı JRA'ten ayırt edilemeyen, klinik ve laboratuvar bulgularının toplamı ile karakteristik bir tablo oluşturan bir hastalıktır.

Still'in orijinal makalesini yazdığı yıllardan bugüne kadar çocukluk çağındaki kronik artritlerin erişkin başlangıçlı hastalıklar ile ilişkisi tartışılmıştır. Klasik romatoid artrit çocukluk çağında bilinmeyen sebeplerle farklı reaksiyonlara yol açıp değişik paternlerde ortaya çıktığı, hastalığın aktivitesi ileri yaşlara kadar sürdüğü takdirde çocukluk çağının bazı özelliklerini taşımakla beraber, erişkin romatoid artrite çok benzer bir tabloya dönüştüğü görüşü (24) yanısıra, çocukluk çağının kronik artritlerinin, erişkinlerde görülen romatoid artritten tamamen farklı, ayrı bir hastalık olduğu görüşü savunulmuştur (12). Bu tartışmaların sağlıklı bir şekilde sürdürülebilmesi için öncelikle ortak bir terminolojinin kullanılmasına ihtiyaç vardır. Ayrıca, burada aktarılmış olduğumuz ESH ile ilgili gözlemler bu konuda yeni tartışmalara yol açacaktır. Çünkü erişkin hastalarda da çocuklardaki formun korunmuş olması, bu hastalığın (sistemik başlangıçlı formun) ayrı bir klinik antite olduğunu düşündürmektedir.

Kaynaklar

1. Ohta A, Yamaguchi M, Kaneoka H, Nagayoshi T, Hiida M. Adult Still's disease: review of 228 cases from the literature. *J Rheumatol* 1987; 14: 1139-46
2. Kahn MF, Delaire M. Maladie de Still de l'adulte. In: Kahn MF, Peltier AP, eds. Maladies dites systémiques. Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 1982: 197-201
3. Scopelitis E, Perez M, Biundo JJ. Leukopenia in Still's disease. *JAMA* 1984; 252: 2450-2
4. Baker DG, Schumacher HR, Reginato AJ. Fifteen patients with adult onset Still's disease: life threatening liver failure in two. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 590
5. Tesser JRP, Pisko EJ, Hartz JW, Weinblatt ME. Chronic liver disease and Still's disease. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 579-82
6. Tumiat B, Azzalito C, Veneziani M. Reye's syndrome in an adult following therapy with salicylates in Still's disease. *Medicina Firenze* 1989; 9: 64-5
7. Esdaile JM, Tannenbaum H, Hawkins D. Adult Still's disease. *Am J Med* 1980; 68: 825-30
8. Fabricant MS, Chandor SB, Friou GJ. Still disease in adults, a cause of prolonged undiagnosed fever. *JAMA* 1973; 225: 273-6
9. Ota T, Higashi S, Suzuki H, Eto S. Increased serum ferritin levels in adult Still's disease. *Lancet* 1987; 1: 262-3
10. Gonzalez-Hernandez T, Martin-Mola E, Fernandez-Zamorano A, Balsa-Criado A, de Miguel-Mendieta E. Serum ferritin can be useful for diagnosis in adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 1989; 16: 412
11. Ohta A. Reply to: Gonzalez-Hernandez T, et al. Serum ferritin can be useful for diagnosis in adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 1989; 16: 412-3
12. Bywaters EGL. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 1971; 30: 121-33
13. Elkon KB, Hughes GRV, Bywaters EGL, et al. Adult-onset Still's disease, twenty-year followup and further studies of patients with active disease. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 647-54
14. Calabro JJ, Marchesano JM. Rash associated with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1968; 72: 611-9
15. Valente RM, Banks PM, Conn DL. Characterization of lymph node histology in adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 1989; 16: 349-54

16. Hurst NP, Martynoga AG, Nuki G, Sewell JR, Mitchell A, Hughes GRV. Coxsackie B infection and arthritis. *Br Med J* 1983; 286: 605
17. Bresnihan B, Hughes GRV. Lymphocytotoxic antibodies in Still's disease. *Lancet* 1977; 1: 803
18. Case records of the Massachusetts General Hospital (Case 27-1989). *N Engl J Med* 1989; 321: 34-43
19. Chanler JK, Tingle AJ, Petty RE. Persistent rubella virus infection associated with chronic arthritis in children. *N Engl J Med* 1985; 313: 1117-23
20. Clinimino MA, Trevisan G. Lyme arthritis presenting as adult onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol* 1989; 7: 305-8
21. Aptekar RG, Decker JL, Bujak JS, Sheldon MW. Adult onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1973; 16: 715-8
22. Cush JJ, Medsger TAJr, Christy WC, Herbert DC, Cooperstein LA. Adult-onset Still's disease, clinical course and outcome. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 186-94
23. Wouters JMGW, Reekers P, van de Putte LBA. Adult-onset Still's disease, disease course and HLA associations. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 415-8
24. Jeremy R, Schaller J, Arkless R, Wedwood RJ, Healey LA. Juvenile rheumatoid arthritis persisting into adulthood. *Am J Med* 1968; 45: 419-34

Düzelme

Klimik Dergisi, 1990 Cilt:3 Sayı:2'de 89. sayfanın 1. sütununda, 15. satırdaki "1987 tarihli" ibaresi "1897 tarihli" olacaktır.
Düzelir, özür dileriz.