

## Nedeni Bilinmeyen Ateşli İki Olgu: Erişkin Still Hastalığı (ESH)

Yüksel Karakoç\*, Kamil Dilek\*\*, Mustafa Güllülü\*\*, Halis Akalın\*\*\*, Nermin Öztürk\*\*\*\*,  
Mahmut Yavuz\*\*, Alpaslan Ersoy\*\*\*\*\*, Mustafa Yurtkuran\*\*\*\*\*

**ÖZET.** Bu makalede biri postmortem, diğeri ise geç dönemde tanı almış iki ESH olgusu sunulmuştur. Hastalığın boğaz ağrısı, yüksek ateş, nötrofilik lökositoz ve serum ferritin değerlerinde ileri derecede yükseklik gibi ilginç klinik ve laboratuvar bulguları literatür bilgileri gözden geçirilerek tartışılmış ve nedeni bilinmeyen ateşli olguların ayırıcı tanısında ESH hastalığının da dikkate alınması gerektiği vurgulanmıştır.

**Anahtar Kelimeler .Still Hastalığı .Erişkin.**

### Two Cases With Fever of Unknown Origin: Adult Onset Still's Disease

**SUMMARY:** In this article, we present two cases with adult onset Still's disease, one of them was diagnosed after death, the other was diagnosed in the late course of disease. Interesting clinical and laboratory findings of the disease such as sore throat, high spiking fever, neutrophilic leukocytosis and high serum ferritin levels were discussed. Adult onset Still's disease should be considered in the differential diagnosis of patients with fever of unknown origin.

**Key Words .Still Disease .Arthritis .Adult.**

Nedeni bilinmeyen ateş, 38.3°C'nin üzerinde en az 3 hafta süren ve hastaneye yatırılarak yapılan incelemelerde bir haftada tanı konulamayan hastalık durumu olarak tanımlanır. ESH, juvenil romatoid artrit sistemik formuyla hemen hemen aynı klinik ve laboratuvar bulguları taşıyan romatizmal bir hastalıktır<sup>1</sup>. ESH, nadir görülen bir hastalık olup çoğu zaman hastalığa tanı konmamaktadır<sup>2</sup>. Bu makalede nedeni bilinmeyen ateş klinik antitesi içinde biri postmortem tanı almış, diğeri ise geç dönemde fark edilmiş iki ESH olgusu sunulmuştur.

### Olgu 1

Daha önce belirgin bir yakınması olmayan 16 yaşındaki bir erkek olguda, 1 Temmuz 1996 tarihinde ateş, boğaz ağrısı şikayetleri başlamış. Sağlık ocağına başvuran hastaya analjezik ve

prokain penisilin G tedavisi verilmiş. 12 gün süreyle bu tedaviyi almasına rağmen ateşinin düşmemesi üzerine, 12 Temmuz 1996 tarihinde Bursa Devlet Hastanesine yatırılmış. Prokain penisilin G, sefalekssin, netilmisinden oluşan üçlü antibiyoterapi ile birlikte asetil salisilik asit ve vitamin kompleksi 10 gün süreyle verilmiş. Ateşinin kontrol altına alınamaması üzerine 22 Temmuz 1996 tarihinde fakültemiz acil servisine sevk edilmiş. Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği tarafından yatış önerilen olgu, babasının rıza göstermemesi üzerine evine gitmiş. Evinde ateş yüksekliğinin devam etmesi ile birlikte vücudunda döküntüleri başlamış ve bir ay içinde 13 kg kadar zayıflamış. 19 Ağustos 1996 tarihinde acil servisimize tekrar müracaat eden olgu yaklaşık bir buçuk aydır süregelen ateş, solukluk, halsizlik, yaygın eklem ağrısı ve vücudunda döküntü yakınmaları ile Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğine yatırılmış.

\* Uzm. Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı

\*\* Doç. Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı

\*\*\* Yard. Doç. Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

\*\*\*\* Araş. Gör. Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

\*\*\*\*\* Uzm. Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı

\*\*\*\*\* Prof. Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji ve Romatoloji Bilim Dallarını Başkanı

Fizik muayenede kan basıncı 110/70 mmHg, nabızı 112/dk., ateşi 39.5°C saptanmış. Cilt ve konjonktivalarda solukluk, subokspital, submandibüler, her iki aksiller ve inguinal bölgelerde 0.5-1 cm boyutlarında lenfadenomegaliler mevcutmuş. Göğüste, her iki skapula üzerindeki ciltte ve ekstremitelerde basmakla solan ve hekim tarafından özellikle ateşin yükseldiği dönemlerde şiddetlenen maküler döküntüler fark edilmiş. Kalpte 2/6 şiddetinde sistolik sufl, traube alanı kapalı ve dalak kot kavsini midklavikular hatta derin inspiyumda 1-2 cm geçiyormuş. Her iki diz, sağ dirsek, her iki el 3 ve 5. parmak metakarpofalangeal ve proksimal interfalangeal eklemlerinde artritleri saptanmış.

Laboratuvar tetkiklerinden hemogramında; anemi, nötrofili ile seyreden lökositoz vardı (Tablo: I). Sedimentasyon hızı 120 mm/saat ve ASO<200 IU/ml idi. Rutin idrar tetkiki normaldi. Rutin biyokimyasında patolojik olarak hafif transaminaz yüksekliği, alkalen fosfataz yüksekliği vardı. Protein elektroforezinde albüminde azalma, alfa 2 ve gamma globulinde artış mevcuttu. RF (Romatoid Faktör), ANA (Antinükleer Antikor), Anti-DNA, AMA (Anti Mitokondrial Antikor), ASMA (Anti Düz Kas Antikoru), ANCA (Anti Nötrofil Sitoplazmik Antikor) otoantiklorları negatif bulundu. Kompleman düzeylerinde (C3 ve C4) hafif artış tespit edildi. Herpes simplex, Hepatit B ve C, CMV, EBV, HIV gibi virüslara ve Toxoplazma, Q Fever, Mycoplazma, Salmonella, Brusella gibi diğer olası enfeksiyon ajanlara karşı yapılan serolojik tetkiklerde anlamlı pozitiflik saptanmadı. Hastanın kliniğe yattığında alınan idrar, boğaz, dışkı ve kan kültürlerinde üreme olmadı. Üç kez idrarda ve ayrıca kemik iliğinde bakılan AARB (direkt ve teksif yöntemle) negatif ve PPD 0 mm olarak bulundu. Kemik iliği kültüründe üreme yoktu. Benje-Jones proteini negatifti. Serum demiri düşük bulundu fakat bu dönemde demir bağlama kapasitesi çalışılmadı; serum ferritini ise 14500 µg/ml (normal: 10-240) bulundu. Folik asit düzeyi normal, vitamin B 12 ise yüksekti. El, ayak ve sakroiliak direkt-X ray grafilerinde patolojik bulgu saptanmadı. Batın US'de dalak büyüklüğü dışında patolojik bulguya rastlanılmadı. Toraks ve batın CT'de ek bir bulgu saptanmadı. Lökosit sintigrafisinde patolojik bulgu görülmedi. Hastanın kemik iliği incelemesinde hipersellülarite, granülositer seri aktivasyonunda artış ve granüllerde kabalaşma dışında bir patoloji tespit edilmedi. Inguinal lenf bezi biyopsisinde benign reaktif hiperplazi saptandı.

**Tablo: I-** Olguların önemli klinik ve laboratuvar özellikleri

	Olgu 1	Olgu 2
Boğaz ağrısı	+	+
Intermittent ateş	+	+
Hb (11-15 % gr/dl)	7.9	11.2
Lökosit (4000-11000/mm <sup>3</sup> )	19000	29700
Sedimentasyon (0-20 mm/saat)	120	80
SGOT (0-40 U/L)	54	67
SGPT (0-43 U/L)	84	80
ALP (41-117 U/L)	457	176
Ferritin (10-240 µg/ml)	14500	Çalışılmadı
Periferik Yayma (%)		
Nötrofil	60	80
Çomak	26	8
Lenfosit	10	10
Monosit	4	2

Hastanın ateşini izah edecek belirgin bir enfeksiyon odağı ve malign bir hastalık tespit edilmemesi ile birlikte intermittent karakterde ateşinin devam etmesi üzerine 1000 mg/gün p.o. 10 gün süreyle ciprofloksasin verildi. Ateşine yanıt alınamadı. İsoniyazid, ethambutol, rifampicin ve pyrazinamide'den oluşan dördümlü anti-tüberküloz tedavi 21 gün süreyle verildi. Bu esnada kan kültüründe Staphylococcus epidermidis (MRSE) üremesi nedeniyle tedavisine 2 gr/gün vancomycin ilave edildi. Hastanın ateşi yine kontrol altına alınamadı. 26 Eylül 1996 tarihinde pnömoni gelişen hastaya seftazidim başlandı. Ancak hasta 3 gün sonra öldü.

### Olgu 2

Üç haftadır süregelen baş, boyun, boğaz, her iki omuz, dirsek ve dizlerinde ağrı, halsizlik ve titremeye yükselen ateş şikayetleri nedeniyle 21 yaşındaki bayan olgumuz bir sağlık ocağına müracaat etmiş. Olguya farenjit geçirmekte olduğu söylenerek sekiz saatte bir amoksisilin 500 mg p.o., 12 saatte bir gentamisin sülfat 80 mg i.m. ve analjezik tedavisi verilmiş. Bir hafta süreyle bu tedaviyi almasına rağmen şikayetlerinin devam etmesi üzerine Bursa SSK Hastanesine sevk edilmiş. Hastaya menenjit ön tanısı ile lomber ponksiyon yapılmış. Pandy negatif ve mm<sup>3</sup> de 10 lökosit bulunmuş. Bursa Devlet Hastanesi İntaniye bölümüne sevk edilmiş. 10 gün süreyle yatırılarak takip edilen hastaya prokain penisilin, kloramfenikol ve analjezik-antipiretik tedavileri verilmiş. Hastanın ateşinin kontrol edilememesi, artralji ve halsizliğinin artması, bir iki gün süren döküntülerinin olması ve birlikte göğüs ağrısı şikayetinin başlaması üzerine 15 Kasım

1996 tarihinde fakültemiz acil polikliniğine sevk edilmiş.

Fizik muayenede kan basıncı 140/90 mm Hg, nabızı 128/dk, ateşi 39.5°C saptandı. Boğazında hiperimi dışında diğer sistem muayenelerinde patolojik bulgu tespit edilmedi.

Laboratuar tetkiklerinden hemogramında hafif anemi, nötrofili ile birlikte olan belirgin lökositoz mevcuttu (Tablo: I). Sedimentasyonu 110 mm / saattir. İdrar tetkiki normaldi. Biyokimya incelemelerinde transaminazlar ve alkalin fosfatazda hafif bir yükseklik dışında anormal değer yoktu. Protein elektroforezinde albuminde azalma, alfa-1 ve alfa-2 globülinde artma vardı. Alınan kan, idrar ve boğaz kültürleri tanıya yardımcı olmadı. ASO < 200 IU normal; CRP 40.1 (normali < 0.5 ng/dl), Ig M ve C3 değerleri yüksek bulundu. ANA, AMA, ASMA, Anti-DNA ve RF negatif bulundu. CD4/CD8 T lenfosit oranı 2.2 saptandı. Salmonella, Brusella, Herpes, CMV, Toxoplazma, Q Fever, Mycoplazma, Hepatit B ve C enfeksiyonları yönünden serolojik incelemeleri negatifti. PPD 0 mm olarak ölçüldü. PA Akciğer, Waters ve el direkt X-ray grafilerinde patolojik bulgu saptanmadı. Ultrasonografik incelemelerde safra çamuru ve hafif plevral sıvı dışında patolojik bulgu saptanmadı.

Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğinde yattığı süre içinde olgunun yüksek ateşinin ve lökositozunun devam etmesine rağmen belirli bir septik tablo içinde olmaması, klinik olarak bir enfeksiyon odağının tespit edilmemesi, mikrobiyolojik ve serolojik tetkiklerinde de enfeksiyon hastalığını düşündürecek bir bulgu saptanmaması ve 2 gün süreyle günde 4 gram seftazidime ateşinin yanıt vermemesi üzerine, olgu 2 Aralık 1996 tarihinde Romatoloji kliniğine alındı. Klinikde bir iki gün süren maküler döküntülerinin olduğu gözlemlendi. Anti-RNP (anti-ribonükleer protein antijeni), Anti-Sm (anti-Smith antijeni), anti-SSA (anti-Robert solubl substans-A antijeni), anti-SSB (anti-Lane solubl substans-B antijeni) otoantikörleri negatif bulundu. Serum ferritin düzeyi o dönemde çalışılmadı. Hastanın kas kuvvetinde belirgin bir azalma olmamasına rağmen şiddetli miyaljisinin olması nedeniyle yapılan ENMG (Elektronöromiyografi)'de yüksek ve düşük amplitüdü motor ünite potansiyellerine rastlandı. Kas biyopsisinde iltihabi hücre infiltrasyonuna rastlanmadı.

Hastaya 6 Aralık 1996 tarihinde 1 mg/kg/gün dozunda prednizolon tedavisi başlandı. Ateşi kortikosteroide hemen cevap verdi. Tedavinin ikinci haftasının sonunda sedimentasyonu normale geldi, CRP'si negatifleşti, lökositozu kayboldu. İştahı açıldı, halsizliğinde belirgin bir

iyileşme gözlemlendi. Halen poliklinik kontrolleri devam etmektedir.

## Tartışma

Still hastalığının 15 yaşından önce görülmesine 'Juvenil Romatoid Artrit', 15 yaşından sonra semptomlarının başlamasına ise 'Erişkin Başlangıçlı Still Hastalığı' (Adult Onset Still's Disease) denmektedir<sup>2</sup>. ESH, yüksek ateş, çabuk kaybolan döküntü, poliartralji, lökositoz ve hiperferritinemi ile karakterize sistemik inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır<sup>3</sup>. Etyopatogenezi bilinmemektedir. Hastalık ismini Fransız bir araştırmacı olan Still'den almasına rağmen hastalığı gerçek anlamda tanımlayan Bywaters'dır<sup>4</sup>. Yamaguchi ve ark., Japonya ve dünya literatürünü derleyerek hastalığın başlıca klinik ve laboratuar bulgularını belirlemişlerdir<sup>5</sup>. Yine aynı araştırmacılar 1992 yılında elde ettikleri bu verilere dayanarak ESH tanı kriterlerini önermişlerdir<sup>6</sup> (Tablo: II). En az ikisi major olmak üzere 5 kriterin varlığı tanı için yeterli bulunmuştur. Bu kriterlerin spesifitesi % 92.1, sensitivitesi % 96.2 olarak bulunmuştur. Ancak kesin tanı konmadan önce, benzer tabloyu yapabilen enfeksiyöz, malign veya diğer konnektif doku hastalıklarından ayırt edilmesi önerilmektedir. Bizim ilk hastamızda 8 tanı kriterinin tamamı, ikinci hastamızda ise yalnızca minör kriterlerden birinin (lenfadenomegali ve/veya splenomegali) yokluğu dışında diğer kriterlerin tamamı mevcuttu (Tablo: II).

Tablo: II- Erişkin Still hastalığında önerilen tanı kriterleri\*

Major Kriterler	Minör Kriterler
Yüksek ateş Nötrofilik lökositoz Tipik döküntü Artralji (iki haftadan uzun süren)	Boğaz ağrısı Lenfadenomegali ve/veya splenomegali Karaciğer disfonksiyonu Negatif RF ve ANA

\* Tanı için en az 2 major bulgu olmak üzere 5 pozitif bulgunun varlığı gerekmektedir.

ESH nadir görülen bir hastalıktır. Hastalığın insidansı tam olarak bilinmemektedir. Ülkemizde nadir olgu bildirimlerinin yanı sıra, 1996 Ulusal Romatoloji Kongresinde 7 ve 41 vakalık seriler bildirilmiştir<sup>7-10</sup>.

ESH ayırıcı tanısında belkide en önemli hastalık grubu enfeksiyon hastalıklarıdır<sup>11</sup>. Hastaların boğaz ağrısı, ateş yüksekliği şikayetleri, lökosi-

tozlarının ve periferik yaymalarında nötrofilinin olması hemen enfeksiyon hastalığını düşündürmektedir. Ancak hastalığın antibiyoterapiye yanıt vermemesi ve belirgin bir enfeksiyon odağının bulunmaması hekimi uyarıcı olabilir. Bizim iki hastamızda da enfeksiyon hastalıkları ağırlıklı olarak düşünülmüş ancak hastalığın bulgularını izah edecek bir patojen tespit edilmemiştir. Özellikle ilk vakada tüberküloz tedavisi de olmak üzere çeşitli antibiyotik tedavileri verilmiş ancak hasta kaybedilmiştir. Enfeksiyon, sepsis, dissemine intravasküler koagülopati, karaciğer yetmezliği, status epileptikus, sistemik amiloidoz ESH'da bilinen ölüm nedenlerindedir<sup>12</sup>. ESH ayırıcı tanısında dikkate alınacak diğer bir hastalık grubu malign hastalıklardır. Bizim ilk hastamız başta lenfoproliferatif hastalıklar olmak üzere malignite açısından ayrıntılı olarak tetkik edilmiş ancak belirgin bir hastalık tespit edilmemiştir. Sistemik lupus eritematozus, akut romatizmal ateş, ailevi akdeniz ateşi gibi yüksek ateşle seyredabilen romatizmal hastalıklar da ESH ayırıcı tanısında düşünülmelidir<sup>11</sup>. ESH'da genel olarak romatoid faktör de dahil olmak üzere otoantikörlerin ve beta-hemolitik streptokok antikörlerinin negatif olması; karakteristik döküntü ve ateş seyri bu hastalıklardan ayırmada yardımcı olabilir.

ESH da görülen ilginç bir laboratuvar bulgusu serum ferritin düzeyinin çok yüksek olabilmesidir. Pelkonen ve ark. 20 Still hastalıklı çocukta oldukça yüksek serum ferritin değerinin olduğunu gözlemlemiştir<sup>13</sup>. Schwarz-Eywill ve ark. ise 2 ESH'da 10.000 µg/l' nin üzerinde serum ferritin değeri tespit etmişlerdir<sup>14</sup>. Yine aynı araştırmacılar eğer bir yüksek ateşli hastada bakteriyel veya viral bir enfeksiyon tespit edilmemiş ve serum ferritin düzeyi 3000 µg/l'nin üzerinde ise o hastada Still hastalığının düşünülmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir. Serum ferritin düzeyinin yalnızca hastanın tanısının konmasında bir kriter olarak değil aynı zamanda tedavinin takibinde de iyi bir kriter olduğu ileri sürülmektedir<sup>14,15</sup>. ESH'da serum ferritin yüksekliğinin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, yüksek sitokin düzeylerine bağlı olarak artabileceğine dair veriler mevcuttur<sup>16</sup>. Hastalığın bir diğer laboratuvar özelliği bizim hastalarımızda da olduğu gibi PPD antijeni ile yapılan deri testlerinde yüksek oranda negatif sonuç alınmasıdır (Tablo: I). Hastalığın bu ilginç klinik ve laboratuvar bulguları izahı beklemektedir.

Sonuç olarak, nedeni bilinmeyen ateşle seyreden olgularda ESH'nın ayırıcı tanıda dikkate alınması gerektiğini öneriyoruz. Böylece hastanın

gereksiz zaman kaybına, gereksiz antibiyoterapiye, gereksiz tıbbi prosedüre maruz kalması engellenmekle birlikte hastalığa bağlı morbitide ve mortalite de azalabilir.

Uzm. Dr. Yüksel KARAKOÇ  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Romatoloji Bilim Dalı  
Tel: 442 80 30  
16059 Görükle / BURSA

## Kaynaklar

1. Elkon KB, Hughes GR, Bywaters EG, et al: Adult-onset Still's disease. Twenty-year followup and further studies of patients with active disease. *Arthritis Rheum.* 25(6): 674-54, 1982.
2. Gül A, Karaaslan Y: Erişkin Still hastalığı. *Romatoloji Bülteni.* 1: 15-20, 1993.
3. Fujü T, Akizuki M, Kameda K, et al: Methotrexate treatment in patients with adult onset Still's disease-retrospective study of 13 Japanese cases. *Ann Rheum Dis.* 56: 144-148, 1997.
4. Bywaters EGL: Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis.* 30: 121-133, 1971.
5. Ohta A, Yamaguchi M, Kancoka H, et al: Adult Still's disease: review of 228 cases from the literature. *J Rheumatol.* 14: 139-146, 1987.
6. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al: Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol.* 19: 424-430, 1992.
7. Gül N, Gül A, Öcal L, İnanç M, Özer M, Aral O, Koniçe M: Erişkin Still Hastalığında iskemik kalp hastalığını taklit eden miyokardit ve unilateral ptoz. X.Ulusal Romatoloji Kongresi. 1996, sh. 105.
8. Tunca M: Adult-Onset Still's Disease: Active and undiagnosed for 22 years. 8th Mediterranean Congress of Rheumatology. 1996, pp. 37.
9. Mert A, Dumankar A, Korkmaz C, ark: Nedeni bilinmeyen ateş (NBA): 7 erişkinde Still hastalığı olgusu. X.Ulusal Romatoloji Kongresi. 1996, sh. 118.
10. Aral O, Özer M, Gül A, İnanç M, Öcal L, Koniçe M: Erişkin Still hastalığı: 41 hastanın retrospektif değerlendirilmesi. X. Ulusal Romatoloji Kongresi. 1996, sh. 104.
11. Case records of the Massachusetts General Hospital (case 27-1989). *N Engl J Med.* 321: 34-43, 1989.
12. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, et al: Adult Still's Disease: Manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine.* 70 (2): 118-136, 1991.
13. Pelkonen P, Swanlung K, Sümes MA: Ferritinemia as an indicator of systemic disease activity in children with systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Acta Paediatr Scand.* 75: 64-68, 1986.
14. 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.* 51: 683-685, 1992.
15. Gonzalez-Hernandez T, Martin-Mola E, Fernandez-Zamoeano A, Balsa-Criado A, de Miguel-Mendieta E: Serum ferritin can be useful for diagnosis in adult onset Still's disease. *JRheumatol.* 16: 412-413, 1989.
16. Rogers JT, Bridges KR, Durmowicz GP, Glass J, Auron PE, Munro HN: Translational control during the acute phase response. Ferritin synthesis in response to interleukin-1. *J Biol Chem.* 265: 14572-8, 1990.