

# Farklı Klinik Bulgularla Başvuran Erişkin Still Hastalığı

## Adult Still's Disease Presenting with Different Clinical Manifestations

<sup>1</sup>Yunus Ugan, <sup>2</sup>Mehmet Şahin, <sup>1</sup>Şevket Ercan Tunç, <sup>3</sup>Onur Kaya, <sup>3</sup>Füsun Zeynep Akçam, <sup>4</sup>Bülent Kaya, <sup>5</sup>Ali Kutlucan

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>Romatoloji BD, <sup>2</sup>İmmunoloji BD, <sup>3</sup>Enfeksiyon Hastalıkları AD, <sup>4</sup>İç Hastalıkları AD, <sup>5</sup>Isparta Devlet Hastanesi İç Hastalıkları, Isparta

### Özet

Erişkin Still hastalığı (ESH), etiyolojisi bilinmeyen, patogenezinin henüz aydınlatılmadığı nadir bir sistemik inflamatuvar hastalıktır. Tanı koydurucu spesifik bir testin olmaması nedeniyle tanı klinik olarak konulmaktadır. Bu hastalık yüksek ateş, artralji veya artrit ve geçici makülopapuler döküntü ile karakterizedir. Tedavide non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), kortikosteroidler ve immunsupresif ajanlar kullanılmaktadır. Burada alışılmışın dışında farklı klinik tablo ile başvuran ve erişkin Stil hastalığı tanısı konulan iki olgu sunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Erişkin Still Hastalığı, Ateş, Ferritin

### Abstract

Adult Still's disease is a rare systemic inflammatory disease with unknown etiology and its pathogenesis has not been clarified yet. Since, there is no specific diagnostic test the diagnosis is made by clinical symptoms. It is characterized by high fever, arthralgia or arthritis and transient maculopapular rash. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids and immunosuppressive agents are used in the treatment. Here, we present two cases with unusual clinical manifestations which are diagnosed as adult Still's disease.

**Key words:** Adult Still's Disease, Fever, Ferritin

### GİRİŞ

Erişkin Still hastalığı, etyoloji ve patogenezi tam olarak bilinmeyen sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Dünyanın her bölgesinde görülebilir (1). Görülme sıklığı, 100.000'de 0.16 olarak bildirilmiştir (2). Hastalık bimodal yaş dağılımı gösterir. Birinci pik 15–25 yaşları arasında olup ikinci pik 36–46 yaşları arasında görülmektedir. Hastalığın cinsiyet dağılımı erkeklerde %49 ve kadınlarda %51 olarak belirtilmiştir (1). ESH'nin etiyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber değişik enfeksiyöz ajanlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir (3–5). Hastalıkta genetik faktörlerin önemli rolünün olabileceği ileri sürülmüştür. Fransa'da 62 ESH'li olguda yapılan bir çalışmada HLA B17, B18, B35 ve DR2'nin bu hastalıkla belirgin birlikteliği saptanmıştır (2). Hastaların çoğunda boğaz ağrısı ve diğer viral sendrom bulguları görülür. Boğaz ağrısı, hastalığın aktivitesi veya başlangıcı ile birliktedir. Non-eksudatif farenjit günlerce sürer ve antibiyotiklere cevapsızdır. Myalji, artralji, yorgunluk, anoreksiya, bulantı ve kilo kaybı olabilir. Myalji, yorgunluk, raş ve serozitis sıklıkla diurnal ritm gösterir ve ateş yükselmesi ile bu bulgular şiddetlenir (6,7). Ateş genellikle günde en az bir, bazen de günde 2 kez >39°C saptanabilir (8). ESH'nin klasik raşı çoğunlukla gövde ve ekstremitelerin ekstansör yüzünde ve nadiren yüzde, sarımsı-pembe olarak, ateşle görülen ve özellikle akşamları olan maküler veya makülopapüler erupsiyon şeklindedir (7). Lenfadenopati, hepatomegali ve/veya splenomegali hastalığın erken döneminde görülebilir (8). Hastalığın bütün bulguları aynı anda görülmeyebilir. Burada farklı klinik bulgularla başvuran ve sonuçta ESH tanısı konulan 2 olgu sunulmuştur.

### OLGU 1

26 yaşında kadın hasta, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğine yaklaşık 15 gündür devam eden ateş yüksekliği, boğaz ağrısı, tüm vücut ve

eklemlerinde ağrı yakınmasıyla başvurdu. Bu şikâyetleri nedeniyle daha önce birçok sağlık kuruluşuna başvuran hastaya akut farenjit tanısıyla sırasıyla ampisilin-sulbactam, sefuroksim aksetil ve ciprofloksasin tedavileri verilmiş. Ateşi kontrol altına alınamayan hasta merkezimize başvurdu. Başvuru sırasında fizik muayenede kan basıncı: 130/80, nabız: 96, vücut ısısı: 38,5°C olarak ölçüldü. Dizler, ayak bilekleri, dirsekler ve el bileği eklemlerinde artralji ve orofarenkste hafif hiperemi dışında bir özellik saptanmadı. Organomegali ve LAP yoktu. Ateşi açıklayacak herhangi bir enfeksiyon odağı bulunamadı. Ateşi tipik olarak günde 2 kez, sabah ve geceleri olan, 39,5° C ye kadar yükselen vasıftaydı. Laboratuvar değerleri; lökosit 22.800/µL ( nötrofil : %88,3), hb: 12,1 gr/dL, hct: %38, trombosit: 234.000/ µL, eritrosit sedimentasyon hızı 90 mm/saat, CRP: 190 mg/l (0-6), AST: 241 U/L (0-31), ALT: 403 U/L (0-34), LDH: 535 U/L (0-247), ALP: 281 U/L (30-120), GGT: 210 U/L (0-38), total bilirubin: 0,62 mg/dL, BUN: 10,7 mg/dL, kreatinin: 0,65, ferritin: 7603 ng/mL (4,6-204), romatoid faktör (RF) ve anti nükleer antikor (ANA) negatif idi. Alınan kan, idrar, boğaz ve balgam kültüründe patojen etken üremedi. Hepatit markırları negatif, Toxoplasma IgM (-), CMV IgM (-), Rubella IgM (-) olarak saptandı. PA akciğer grafisi normal olarak değerlendirildi. Batın içi abse ve organomegali açısından yapılan batın ultrasonografisinde patoloji saptanmadı. Periferik yaymada sola kayma mevcuttu, atipik hücre izlenmedi. Brucella tüp aglütinasyonu (-), Paul Bunnell testi (-), TPHA (-) saptandı. Kemik iliği aspirasyon değerlendirmesinde patolojik bulguya rastlanmadı. Kemik iliği kültüründe üreme olmadı. Tipik cilt döküntüleri olmamakla birlikte günde 2 kez olan ateş yüksekliği, fizik muayenede hafif bir hiperemiye rağmen ısrarla devam eden boğaz ağrısı, yaygın artraljiler, karaciğer fonksiyon testlerinde açıklanamayan yükseklik ve ferritin seviyesindeki aşırı yükseklik sebebiyle ESH olabileceği düşünüldü. Hastaya metilprednizolon 40 mg/gün tedavisi

başlandı. Tedavinin 3 günü süresince ateşleri halen devam eden hastanın 3. gün sonrasındaki ferritin 304 ng/mL, CRP: 76 mg/l, lökosit 15 700/µL'e geriledi. Bu sonuçlarla kısmi yanıt olarak değerlendirildi ve metilprednizolon dozu 1 mg/kg/gün'e ( 70 mg/gün ) yükseltildi. Bu sırada kan, idrar, boğaz, gaita kültürleri tekrarlandı. İdrar kültüründe, direk bakıda özellik olmamasına rağmen enterococcus faecalis üredi ancak anlamlı kabul edilmedi, diğer kültürlerde üreme olmadı. Metilprednizolon tedavisinin altıncı gününde ateş amplitüdü azalan ve günde 1 sefer sabahları olan hastada bakılan gruber widal testinin düşük titrede pozitif saptanması ve tekrarlanan kontrolünde yine düşük titrede pozitiflik saptanması üzerine salmonelloz? ön tanısı ile ciprofloksasin 400 mg 2x1 IV tedavisi başlandı ve metilprednizolon 70 mg/gün dozu yavaş yavaş azaltıldı. Ciprofloksasin tedavisi süresince ateş sıklığı amplitüdü tekrar artış gösterdi. Kadın hastalıkları ve doğum konsültasyonunda pelvik ve genital bir enfeksiyon odağı saptanmadı. Ciprofloksasin tedavisinin 7. gününde CRP: 105 mg/l, lökosit: 21 300/µL ve ferritinin 570 ng/ mL'e tekrar yükseldi. Daha önce başlanan kortikosteroid tedavisinden sonra hastanın klinik ve laboratuvarının kısmen iyileşmesi ve takip eden günlerde kortikosteroid tedavisinin kesilmesi ile birlikte klinik ve laboratuvar olarak kötüleşmenin olması nedeniyle ESH tekrar ön planda düşünüldü. Bu kez daha yüksek dozda, metilprednizolon 100 mg/gün tedavisi başlandı. Ertesi gün 1 kez ateşi tekrarlayan hastanın bundan sonraki takiplerinde ateşi olmadı. Metilprednizolon tedavisi 4. günde 60 mg'a düştü. Tedavinin 10. gününde ferritin 170 ng/mL, CRP: 10 mg/l, lökosit 10 500/µL, ALT: 70 U/L, AST: 30 U/L'a geriledi ve hasta taburcu edildi. 2 hafta sonra polikliniğimize başvuran hastada hiçbir klinik semptom görülmedi. Kortikosteroid dozu azaltılarak metotreksat tedavisi başlanan hasta poliklinik takibimize alındı.

## OLGU 2

62 yaşındaki kadın hasta yaklaşık 1 haftadır devam eden üst ekstremitelerde ve gövde üst kısmında makülopapüler döküntü, dizlerde ağrı yakınması ile romatoloji kliniğimize başvurdu. Öyküsünde benzer şikâyetlerin (ateş yüksekliği, dizlerde ağrı ve döküntü) 2006 yılından beri aralıklı devam ettiği öğrenildi. Fizik muayenede kan basıncı: 120/80, nabız: 82, vücut ısısı: 36,8°C, üst ekstremitelerde ve gövde üst kısmında makülopapüler döküntüler dışında patolojik muayene bulgusuna rastlanmadı (Resim 1-2). En son 7 ay önceki dış merkezde yapılan tetkiklerinde sedimantasyon, CRP ve ferritin değerlerinde yükseklik bulunan hastanın kliniğimizde yapılan tetkiklerinde sedimantasyon 90 mm/saat, CRP 29 mg/dL ve ferritin 501 ng/mL olarak bulundu. Lökositoz yoktu ve karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik saptanmadı. Boğaz ağrısı olmayan ve kliniğimizdeki takiplerinde subfebril ateşleri olan



Resim 1,



Resim 2

**Tablo 1.** Yamaguchi kriterleri

Major kriterler	Minör kriterler
39°C'nin üzerinde ateş	Boğaz ağrısı
Artralji > 2 hafta	Lenfadenopati veya splenomegali
Still raş	Karaciğer disfonksiyonu
Nötrofilik lökositozis	RF ve ANA negatifliği

ESH > 5 kriter (2 major kriter içeren)

hastanın ANA, RF ve otoimmün tarama kiti (-) sonuçlandı. Hepatit markırları negatif, Toxoplasma IgM (-), CMV IgM (-), Rubella IgM (-) olarak saptandı. Klinik ve laboratuvar olarak ESH ön tanısıyla prednizolon 40 mg/gün başlandı. Takiplerde klinik olarak döküntüleri ve eklem ağrıları düzelen, laboratuvar olarak da sedimantasyon, CRP ve ferritin değerleri gerileyen hastaya metotreksat tedavisi başlanarak taburcu edildi. 2 hafta sonra yapılan kontrolde hastada hiçbir klinik semptom görülmedi.

## TARTIŞMA

ESH nadiren görülen, etyoloji ve patogenezi tam olarak aydınlatılmamış sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. ESH'da hastalığa yönelik spesifik bir laboratuvar bulgusu olmadığı ve klinik olarak da ön planda düşünülmeyişinden tanı ya atlanmakta ya da geç tanı konulmaktadır. Değişik araştırmacılar tarafından tanı koydurucu kriterler geliştirilmiştir ve her birinin sensitivitesi ve spesifitesi test edilmiştir. Yapılan ayrı çalışmalarda, Cush ve Yamaguchi'nin geliştirdiği diagnostik kriterlerin spesifitesi %92'den fazla bulunmuştur (Tablo-1). Buna göre 2 tanesi major olmak üzere toplam 5 kriter ve üzeri tanı koydurmaktadır. Hastaların çoğunda bizim vakamızda da olduğu gibi boğaz ağrısı görülmekte ve ısrarla üst solunum yolu enfeksiyonu tedavisi verilip tanıda gecikmelere yol açmaktadır. Boğaz ağrısı tipik olarak non-eksudatif ve patojen mikroorganizma üretilememektedir. Boğaz ağrısı, ateş ve döküntüyle seyreden ve antibiyotik tedavisine cevap vermeyen hastalarda ESH düşünülmelidir. ESH aynı zamanda bir dışlama tanısıdır. Hastalığın en tipik semptomları olan ateş, eklem ağrısı, boğaz ağrısı ve döküntü pek çok hastalıkta görülmektedir. Ayrıcı tanıda düşünülmesi gereken bazı hastalıklar Tablo-2'de gösterilmiştir. Biz de hastalarımızda ayrıcı tanı amacıyla enfeksiyon ve bağ dokusu hastalıklarını dışlamak için viral markırları, ANA ve otoimmün tarama kitini çalıştık ve negatif olarak saptadık. Ayrıca granülomatoz hastalık, vaskülit ve malignite düşündürecek bir bulguya rastlanmadı. Birinci olgumuzda Yamaguchi kriterlerini dolduran major kriterlerden tipik ateş paterni, lökositoz,

**Tablo 2.** ESH'da ayrıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar

<b>Enfeksiyon hastalıkları</b>	Enfeksiyöz Mononükleoz, CMV, HBV, Rubella, Parvovirus, Koksaki, HIV, Subakut Bakteriyel Endokardit, Meningokoksemi, Tüberküloz, Sifiliz
<b>Vaskülitler</b>	Takayasu Arteriti, Poliarteritis Nodoza, Serum Hastalığı, Trombotik Trombositopenik Purpura
<b>Maligniteler</b>	Lösemi, Lenfoma
<b>Bağ dokusu hastalıkları</b>	SLE, Miks Bağ Dokusu Hastalığı
<b>Granülomatoz hastalıklar</b>	Sarkoidoz, Crohn Hastalığı

döküntü, 2 haftadan fazla süren artraljinin olması ve LAP/splenomegali dışındaki diğer minor kriterlerin pozitif saptanması bize ESH tanısını koydurdu. Ancak her zaman tanı kriterleri tam olarak görülmeyip klasik semptomlar bazen zaman içinde ortaya çıkabileceğinden hemen tanıyı dışlamamanın önemi belirtilmelidir. İkinci olgumuzda Yamaguchi tanı kriterleri tam olarak doldurulmamış ancak akut faz reaktanlarıyla beraber ferritin yüksekliğinin saptanması, tipik döküntünün görülmesi ve kortikosteroid tedavisine iyi yanıt vermesi bize ESH'ni düşündürmüştür. Akut faz reaktanlarının yüksek saptanması ESH'da en önemli laboratuvar parametrelerinden bir tanesidir. Akut faz cevabıyla açıklanamayacak kadar yüksek ferritin düzeyi hastalık açısından uyanık olunması gereken bir durumdur (9,10). Ferritin yüksekliği sadece ESH'na ait bir bulgu olmayıp hastalık için %67–80 sensitiviteye, %36–46 spesifiteye sahiptir. Ferritin düzeyleri hastalık aktivitesini göstermemekle beraber tedaviye cevabı değerlendirmede önemli bir laboratuvar bulgusudur (11). ANA ve RF negatifliği ESH'lı hastalar için minör kriter olup hastaların %10'undan azında düşük titrede saptanabilir ve teşhiste karışıklığa yol açabilir (6). Tedavide hastalarımıza klavuzlarda bildirildiği üzere NSAİİ ilaçlarla başlanmış ancak yeterli olunamadığı için kortikosteroidler eklenmiştir. Burada üzerinde durulması gereken husus kortikosteroid dozunun yeterli düzeyde verilmesidir. Birinci olgumuzda başlangıçta 40 mg/gün metil prednizolon verilmesine rağmen kısmi yanıt alınmış olup kortikosteroid dozu 100 mg/güne yükseltildiğinde klinik ve laboratuvar yanıt daha net olarak görülmüştür. Kortikosteroid dirençli hastalarda metotreksat, siklosporin A, IL-1 antagonisti olan anakinra, TNF-alfa antagonistleri ve poliklonal immunglobulinler kullanılmaktadır (12). Bizim hastalarımızda kortikosteroid tedavisine yanıt alındıktan sonra idame tedavide metotreksat kullanılmış ve yeterli olunmuştur.

ESH günümüzde hem patogenezi hem de tedavi stratejisi açısından bilinmezliğini koruyan bir hastalık olmaya devam etmektedir. Hastalık standardizasyonunu sağlamak amacıyla yeni olgu sunumlarına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

#### KAYNAKLAR

1. John M Esdaile. Juvenil chronic arthritis. Adult Still's Disease. In: Klippel JH, Dieppe PA. Rheumatology. London: London Mosby Limited 1998; 22: 1-8.
2. Magadur-Joly G, Billaud E, Barrier JH 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.
3. Demirci M, Solmazgül E, Fiahan B, et al. Erişkin Still hastalığı olgularımız. Nobel Med Tıp Derg 2006; 2: 22-5.
4. İnal V. Erişkin Still hastalığı. In: Gümüşdiş G, Doğanavşargil E. Klinik Romatoloji. İstanbul: Deniz Matbaası 1999: 281-5.
5. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. Ann Rheum Dis 2006; 65: 564-72.
6. Wouters JMGW, van de Putte LBA. Adult-onset Still's disease; Clinical and laboratory features, treatment and progress of 45 cases. QJ Med 1986; 6: 1055-65.
7. Esdaile JM, Tannenbaum H, Hawkins D. Adult Still's disease. Am J Med 1980; 68: 825-30.
8. Reginato AJ, Schumacher HR, Baker Jr DG, O'Connor CR, Ferreiros J. Adult onset Still's disease: Experience in 23 patients and literature review with emphasis on organ failure. Semin Arthritis Rheum 1987; 17: 39-57.
9. Aarntzen EH, Van Riel PL, Barrera P. Refractory adult onset Still's disease and hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors: are biological agents the solution? Ann Rheum Dis 2005; 64: 1523-24.
10. Kadar J, Petrovicz E. Adult-onset Still's disease. Best Pract Res Clin Rheumatol 2004; 18: 663-76.
11. Schwarz-Eywill M, Heilig B, Bauer H et al. Evaluation of serum ferritin as a marker for adult Still's disease activity. Ann Rheum Dis 1992; 51: 683-85.
12. Fautrel B. Adult-onset Still disease. Best Pract Res Clin Rheumatol 2008; 22: 773-92.