

OLGU SUNUMU

Erişkin still hastalığı

Abdülkerim Furkan Tamer¹, Habip Emre¹, İsa Altın¹,
Refik Ali Sarı², Levent Korkmaz¹

¹Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.B.D, Erzurum, Turkey

²Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.B.D, Romatoloji ve İmmunoloji BD Erzurum, Türkiye

Özet

Erişkin Still hastalığı, etiolojisi ve patogenezi bilinmeyen sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Klinik olarak artrit, quotidian tarzda ateş ve tipik raş başlıca bulguları oluşturur. Spesifik bir klinik ve laboratuvar bulgusu olmadığından tanı diğer hastalıkların dışlanması ile konur. Çok yüksek ferritin düzeyleriyle karakterizedir. Olgumuzda 63 yaşında bir bayan hasta ayrıntılı anemnez, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları ile değerlendirilmiştir. Ayırıcı tanıda diğer hastalıklar da ekarte edildiğinde olgu erişkin still hastalığı olarak değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Erişkin still hastalığı; kollajen doku hastalıkları; artrit

Adult still's disease

Abstract

Adult Still's disease is a systemic inflammatory disease with unknown etiology and pathogenesis.

Yazışma Adresi:

Dr. Abdülkerim Furkan Tamer
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Yakutiye Araştırma Hastanesi
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Posta Kodu: 25240
Erzurum
E-mail: afurkantamer@yahoo.com

Clinically characterized by arthritis, high spiking fever also known as quotidian and typical rash. Since it does not have specific clinical and laboratory findings, diagnosis is made by excluding other diseases. It is characterized by high level of ferritin. In our case, a 63 years old woman patient was commented with detailed anamnesis, clinical, laboratory and radiologic findings. In the differential diagnosis, the case was commented Adult Still's Disease after the excluding other diseases

Key Words: Adult still's disease; collagen tissue diseases; arthritis

Erişkin Still Hastalığı (ESH), ilk kez 1971'de Bywaters tarafından bildirilen, juvenil kronik artrit akut sistemik başlangıçlı formu ile aynı klinik ve laboratuvar özellikler gösteren, 16 yaşından büyüklerde görülen inflamatuvar sistemik bir hastalıktır (1). Hastalık dünyanın her bölgesinde görülebilir. Romatoid Artrit'e oranla oldukça az görülen ESH'nın görülme sıklığı yapılan bir çalışmada, 100.000'de 0.16 olarak bildirilmiştir. Hastalık bimodal yaş dağılımı gösterir. Birinci pik 15-25 yaşları arasında olup ikinci pik 36-46 yaşları arasında görülmektedir. Bununla birlikte bazen 70 yaşından sonra da bu hastalık saptanabilir. Hastalığın cinsiyet dağılımı erkeklerde %49 ve kadınlarda %51 olarak belirtilmiştir[2]. ESH'nın etiolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte değişik infeksiyöz ajanların olayı başlattığı ileri sürülmektedir. Virüslerden özellikle; rubella, ekovirüs 7, mumps, Epstein-Barr, sitomegalo virüs, parainfluenza, parvovirüs

ve bakterilerden özellikle; Yersinia enterocolitica ile Mycoplasma pneumoniae suçlanmıştır. Genetik faktörlerin önemli olabileceği ileri sürülmüştür. Yapılan ayrı çalışmalarda, HLA DR2-DR4 ve DR7 birlikteliğini rapor etmişlerdir ve bu hastalığın hem çocuklarda hem de erişkinlerde olanlarında HLA-B35 varlığının artan sıklığını saptamışlardır (2). “Quotidian” tipte (günde bir ya da iki kez, genellikle sabah ve akşam, 39-40 °C’ye yükselen ve günde en az bir kez normale veya normalin altına inen) ateş, eklem bulguları, cilt döküntüsü, boğaz ağrısı ve çeşitli organ tutulumları ESH’nın başlıca klinik belirtileridir (3). Hastaların büyük kısmında boğaz ağrısı ve diğer viral sendrom bulguları görülür. Erişkin Still hastalarının %70’inde boğaz ağrısı olur ve hastalığın aktivitesi veya başlangıcı ile birliktedir. Non-eksudatif farenjit genellikle haftalardan ziyade günlerce sürer ve antibiyotiklere cevap vermez. Ciddi myalji, artralji, yorgunluk, anoreksiya, bulantı ve hızlı kilo kaybı olabilir. Hastalığın aktif döneminde bir ayda 10-20 kilo kaybı olan çok sayıda hasta bildirilmiştir. Myalji, yorgunluk, raş ve serozitis sıklıkla diurnal ritim gösterir ve ateş yükselmesi ile bu bulgular şiddetlenir (2).

Sunduğumuz olgu, hastanın fizik muayene ve laboratuvar bulgularının birçok sistemik hastalığı düşündürmesi, özellikle Romatoid Artrit’e ve lenfoma’ya çok benzemesinin ayırıcı tanıda çok nadir görülen bir sistemik hastalık olan Erişkin Still Hastalığı’nın da akla getirilmesi açısından önemlidir.

Olgu

Olgumuz 63 yaşında bayan hasta. Yaklaşık üç aydır olan boyun ağrısı, her iki el bileği ve el parmaklarında ağrı ve şişlik, her iki dizde ağrı ve şişlik, gün içerisinde zaman zaman normale inen 39 °C ateş, halsizlik, zaman zaman azalan tarzda yutma güçlüğüne de sebep olan boğaz ağrısı şikayetleri ile başvurdu. Mevcut eklemlerde sabah kalktığında tutukluk hissi, hareket kısıtlılığı olmuştuk ve yaklaşık 1 saat kadar sonra günlük aktiviteleri takiben kısmen hareket kısıtlılığında azalma, eklemlerde açılma olmuştuk. Zaman zaman ağrı kesici ilaç aldığı halde şikayetleri azalmamış. Mevcut şikayetlerle fizik tedavi ve rehabilitasyon kliniğine başvuran hastaya yapılan tetkikler sonrasında boyun fitiği ve kireçlenme olduğu söylenerek bir takım egzersiz hareketleri ve ağrı kesici ilaçlar verilmiş. Hastanın mevcut şikayetlerinde gerileme olmamış. Hasta hiç sigara kullanmamış, alkol almamış. 25 yıl önce umbilikal herni nedeniyle opere olmuş. 22 yıl önce over kisti nedeniyle opere olmuş. 3 yıldır hiperlipidemi nedeniyle

kolesterol düşürücü ilaçlar almaktaymış. Nazofarenks bakısında farenks hiperemik bilateral tonsillerde hipertrofi mevcuttu. Palpasyonla sağ aksiller bölgede 2x1 cm çaplarında lastik kıvamında, ağrısız, mobil lenfadenopati mevcuttu. Bilateral el bileğinde şişlik ve palpasyonla hassasiyet mevcuttu. Bilateral tüm el parmaklarında, distal interfalangeal eklemlerde, proximal interfalangeal eklemlerde ve metakarpofalangeal eklemlerde şişlik ve palpasyonla hassasiyet mevcuttu. Gövde ve ekstremitelerin ekstansör yüzeylerinde yaygın, ateş yüksekliği ile belirginleşen makulopapuler lezyonlar mevcuttu. Karaciğer palpasyonla sağ midklavikuler hattın kot kavsinin kestiği yerden itibaren 3-4 cm kadar kenarları düzgün ağrısız ele gelmekteydi. Dalak sol mid klavikuler hattın kot kavsinin kestiği yerden itibaren yaklaşık 2-3 cm kadar kenarları düzgün ağrısız el gelmekteydi. Laboratuvar bulgularında Lökosit: 11000/mm³(nötrofil: 9100/mm³, lenfosit:1400 /mm³, monosit: 400/mm³, eosinofil: 100/mm³) Hemoglobin: 12 g/dl Hematokrit: % 36 Trombosit: 566000/mm³, Sedimentasyon: 103 mm/saat, Total Protein: 6,4 g/dl Albumin: 3,1 g/dl Ast: 53 IU/L Alt: 85 IU/L Ldh: 217 IU/L olarak bulundu. Bakılan diğer biyokimyasal parametreleri normal olarak bulundu. Diğer laboratuvar bulgularından Ferritin: 2000 ng/ml CRP: 21 mg/dl RF: 8 olarak bulundu. Rutin idrar biyokimyası normaldi. Hastanın bakmış olduğumuz periferik kan yaymasında nötrofil hakimiyetli lökositoz(%82 nötrofil, %13 lenfosit, %4 monosit, % 1 eosinofil), trombositoz tespit edildi, atipik hücreye rastlanmadı. Posterior anterior akciğer grafisi normaldi. Mukayeseli posterior anterior el, el bileği, dirsek ve omuz grafilerinde bilateral tüm el parmaklarında distal interfalangeal eklemlerde, proximal interfalangeal ve metakarpofalangeal eklemlerde, bilateral dirsek eklemlerinde, bilateral omuz eklemlerinde eklem aralığı daralmış, yumuşak doku şişliği mevcuttu. Mukayeseli posterior anterior diz grafisinde bilateral diz eklemlerinde eklem aralığında daralma ve yumuşak doku şişliği mevcuttu. Brucella agglutinasyon testi: negatif, Brucella IgG ve igM: negatif, anti-nükleer antikor negatif, anti-CCP: negatif olarak bulundu. Protein elektroforezinde Albumin: 40,6 (L) Alfa 1:10,6 (H) Alfa 2: 22 (H) Beta:13 Gamma: 13,5 olarak bulundu. Boğaz sürüntüsü kültüründe normal flora üredi. Kan ve idrar kültüründe üreme olmadı. Kliniğimizce yapılan abdomen ultrasonografi (USG) sonucunda karaciğer 222 mm ile normalden büyük boyutta parankim ekosu evre 1 artmış, dalak 129 mm ile normalden büyük

normal homojen parankim yapısında izlendi, batında peripankreatik alanda büyüğü yaklaşık 18,5x9 mm ebatlı, hipoekoik, reaktif özellikte birkaç adet lenf nodu tespit edildi. Çektirmiş olduğumuz yüksek rezolusyonlu bilgisayarlı tomografisi (BT)'nde en büyüğü sağda 12 mm çapında olmak üzere bilateral aksiller fossada lenf nodları izlendi, ana vasküler yapılarda aterosklerotik plaklar mevcuttu. Bilateral aksiller ve inguinal bölgelere yönelik yapılan yüzeysel USG'de, en büyüğü sağ aksiler fossada 16x5 mm, solda 11x5 mm ebatlı ve sol inguinalde 16x6,4 mm, sağ inguinalde 12,7x 7 mm ebatlı, ekojen hiluslu, bu hilustan kanlanan, oval şekilli birkaç adet reaktif lenf nodları izlendi. Eko kardiyoğrafisinde kalp boşlukları ve kalp kapakları normal, sol ventrikül fonksiyonu iyiydi. Lenf nodu biyopsisi planlandı ancak hasta bu işlemi kabul etmediğinden yapılamadı. Hastanın bakılan kemik iliği aspirasyonu normoselüler olarak değerlendirildi. Yapılan kemik iliği biyopsisi raporu; hafif eritroid seri artışı içeren kemik iliği dokusu, yağ dokusu % 60, kollagen grade "0", retikulin grade "0" olarak değerlendirildi. Hastanın verdiği anemnezle birlikte klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları değerlendirildiğinde olgu Erişkin Still Hastalığı olarak değerlendirildi. Hastaya prednisolon 75mg/gün, methotrexate 20 mg/hafta olarak başlandı. Prednisolon dozu üç günde 5 mg olmak üzere gittikçe azaltıldı, günlük 5 mg olarak idame dozunda devam edildi. Laboratuvar bulgularında kısmi düzelme olan hastanın şikayetlerinin geçmemesi üzerine salisilazosülfapiridin 500 mg/gün'den her hafta dozu artırılarak 2000 mg/gün'e kadar çıkıldı. Takiplerinde şikayetleri azaldı. Klinik ve laboratuvar bulguları düzelme gösteren hasta mevcut tedavi ile takip edilmektedir.

Hastada quatinian tipte 39 °C'yi bulan ateş yüksekliğinin olması, gövde ve ekstremitelerin ekstansör yüzeylerinde ateş yüksekliği ile belirginleşen makulopapuler lezyonların Still Raş olarak değerlendirilmesi, hem proximal interfalangial hem de distal interfalangial eklemlerin dahil olmak üzere yaygın eklem tutlumu yapan artrit bulgularının olması, non süpüratif bir farenjit bulgularının olması, yer yer patolojik boyutta lenfadenopatinin olması, hepatomegali ve splenomegalinin eşlik etmesi ilk planda hastada Erişkin Still Hastalığı'nı düşündürdü. Hastanın laboratuvar tahlillerinde ferritin değerinin 2000 ng/ml olarak gelmesi, romatoid faktör ve anti-nükleer antikor negatifliği tanıyı destekledi. Ateş yüksekliği esnasında alınan kültürlerinde üreme olmaması, antibiyoterapi ve anti-piretik uygulanmadığı

halde gün içerisinde ateşinin normale inmesi bizi enfeksiyon hastalıklarından uzaklaştırdı. Hastanın kliniğinin gürültülü seyretmesi ve uyguladığımız tedaviye dirençli seyretmesi nedeniyle ileri tetkik incelemelerine devam edildi. Hastadaki bütün bu klinik ve laboratuvar bulgular bizi malignite ve diğer hastalıklardan uzaklaştırdı. Verdiğimiz tedavi sonrası hastanın klinik ve laboratuvar bulgularının düzelmesi de Erişkin Still Hastalığı tanımımızı doğruladı.

Tartışma

ESH gün içerisinde değişken ateş yüksekliği, artrit ve kaybolan raş bulguları ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır. Lenfadenopati (genellikle servikal bölgede büyümüş ve hafifçe hassas) ve splenomegali hastaların yaklaşık yarısında görülür. ESH için spesifik tanı testi yoktur. Tanı şüpheli klinik ve laboratuvar bulgularının varlığına dayanır. Ancak ESH ile benzer semptomlara, bulgulara ve laboratuvar test anormalliklerine sahip enfeksiyon hastalıklarının, diğer romatolojik hastalıkların, vaskülitlerin ve özellikle lenfoma gibi malignitelerin dışlanabilmesi açısından dikkatli olunmalıdır(4). ESH tanısını standardize etmek için çeşitli sınıflamalar geliştirilmiştir. En yaygın kabul görülen tanı kriteri Yamaguchi ve arkadaşlarının geliştirdikleri, enfeksiyon hastalıkları, diğer romatizmal ve sistemik hastalıklar, malignitler dışlandıktan sonra major ve minör kriterlerin derlenmesiyle oluşan sınıflama olmuştur. Major kriterler, 39 °C derecenin üzerinde ateş yüksekliği, artralji, still raş, nötrofilik lökositozis, minör kriterler de, boğaz ağrısı, lenfadenopati veya splenomegali, karaciğer disfonksiyonu, romatoid faktör ve anti-nükleer antikor negatifliği olarak belirlenmiştir. En az 2 major olmak üzere 5'den fazla kriterin bulunması ESH için tanı koydurucu kabul edilmiştir. Son zamanlarda serum ferritin ve glikozile ferritin değerlerinin ESH için daha spesifik bir diagnostik kriter olabileceği düşünülmektedir (5).

Yüksek eritrosit sedimantasyon hızı tüm hastalarda görülür. Tipik olarak lökositozis ve 15.000/mm³'ü aşan lökositoz saptanır. Band formasyonunda ve granülosit hakimiyeti vardır. Normokrom, normositik anemi mevcuttur. Yaygın olarak reaktif trombozitozis gözlenir. Hastalığın remisyonu veya etkin tedavisi ile hematolojik anormallikler ortadan kalkar (5). Hastalığın seyri % 34 kendini sınırlayan veya monofazik tip(ortalama 9 ay içerisinde tam remisyon), %24 intermittan tip (ortalama 54 ay içerisinde tekrarlar), % 36 kronik (1 yıl içerisinde en az bir kere tekrarlar) şeklinde görülür. ESH'da şiddetli eroziv poliartrit nadir değildir. Erişkin

Still hastalarında perikardiak tamponad, myokardit, hepatik yetmezlik, amiloidozis, infeksiyon ve dissemine vasküler koagülasyon, makrofaj aktivasyon sendromu, inflamatuvar akciğer hastalığı ile ilgili ölümler rapor edilmiştir. Bu komplikasyonlar, kronik seyirli hastalarda daha fazla saptanmıştır (6).

Çeşitli klinik bakış açılarına göre, ESH'nda gözlenen inflamasyonun biyokimyasal belirteçlerindeki değişiklikler, sistemik inflamatuvar yanıt sendromundakine benzer (7). Sistemik inflamatuvar yanıt sendromundaki gibi interleukin(İL)-1 , tümör nekroz faktör(TNF), İL-6 ve İL-18 gibi sitokinlerin serum seviyelerinin artışı ile oluşan ateş, nötrofilik lökositoz ve hepatik akut faz protein sentezi ESH'nda da önemlidir (8). Hastalık şiddeti ile sitokin seviyelerinin dikkate değer bir korelasyonu saptanmamıştır.

Bywaters tarafından tanımlandığından beri ESH tedavisinde yüksek doz asetilsalisilik asit ve non steroid anti-inflamatuvar ilaç(NSAİİ) tedavisi kullanılmaktadır. Hastaların % 20'si bu tedaviye yanıt veremekteyse de % 80 hastada hem artrit hem de sistemik özelliklerin kontrolünde modifiye anti-romatizmal ilaçlar (DMARD) ile kombine veya tek başına agresif steroid tedavisi gerekmektedir (9). Tedavi protokolüne hastalığın ciddiyeti ve organ tutulumuna göre karar verilmelidir. Tercihler; NSAİİ'ler, aspirin, kortikosteroidler ve immün modüle edici ilaçlardır. NSAİİ ve aspirin kas-iskelet sistem semptomları ve ateşi olan ESH'lı hastalarda birinci tedavi seçeneğidir. Aspirin hastalara 100 mg/kg dozda terapötik düzeye ulaşana kadar verilmelidir (2). Salisilatlar hastaların üçte birinden azında etkisizdir. NSAİİ'ler 20 yılı aşkın süredir kullanılmıştır ve ESH'lı hastaların %60'ında etkili olmuştur. NSAİİ'lerin içinde indometazin (100-200 mg/gün) en etkilisidir. Aspirin veya NSAİİ, hastalığın remisyonunu takiben 1-3 ay daha sürdürülmelidir (2). Kortikosteroidler yüksek ateş atakları, şiddetli eklem semptomları veya internal organ tutulumu varsa verilebilir. Düşük doz prednizon (20mg/gün) çoğu hastada etkisiz kalmaktadır. Genellikle prednizon dozu 0.5-1.0 mg/kg/gündür. Pulse metil prednizon ciddi

karaciğer tutulumu, kardiak tamponad, dissemine intravasküler koagülasyon veya diğer komplikasyonlar gibi yaşamı tehdit edici durumlarda kullanılır (2). ESH'nda tedavisinde immün-modüle edici ilaçlardan intra-musküler altın tuzları ESH'nın artrit tedavisi için denenmiştir. Hidroksiklorokin, azatiyoprin, siklofosamid, siklosporin, sülfasalazin, IV immünglobulin içeren diğer ilaçlar ve methotrexate kullanılmıştır[10]. ESH'da TNF'nin nötralizasyonunda kullanılan İnfliximab kullanımının tedaviye hızlı yanıt sergilemesi de TNF'nin hastalıkta önemli rol oynadığını düşündürmektedir(6).

Kaynaklar

1. Bywaters EG. Still's disease in adult. *Ann Rheum Dis* 1971; 30: 121-33.
2. Şendur F, Gürer G, Aydeniz A. Erişkin Still Hastalığı. *Romatizma* 2004; 19(1): 73-79
3. İnal V. Erişkin Still Hastalığı. In: Gümüşiş G. Doğanavşargil E, eds. *Klinik Romatoloji* 1999; 281-85.
4. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2006;65:564-72.
5. Fautrel B. Adult-onset Still disease. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2008; 22(5): 773-92.
6. Fitzgerald AA, LeClerc SA, Yan A, et al. Rapid Responses to Anakinra in Patients With Refractory Adult-Onset Still's Disease. *Arthritis & Rheumatism* 2005;52: 1794-803
7. Bone RC. Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome) (review). *JAMA* 1992; 268: 3452-5.
8. Choi JH, Suh CH, Lee YM, et al. Serum cytokine profiles in patients with adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2003;30: 2422-7.
9. Larson EB. Adult Still's disease: evolution of a clinical syndrome and diagnosis, treatment, and follow-up of 17 patients. *Medicine (Baltimore)* 1984;63: 82-91.
10. Kraus A, Alarcon-Segovia D. Fever adult onset Still's disease. Response to methotrexate. *J Rheumatol* 1991; 18: 918-920.