

ERİŞKİN STILL HASTALIĞI OLGULARIMIZ

Dr. Mahmut Demirci, Yrd. Doç. Dr. Emrullah Solmazgöl, Dr. Burak Şahan, Dr. Mustafa Kaplan, Doç. Dr. Selim Nalbant

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Servisi, Haydarpaşa / İstanbul

ÖZET

• **Giriş:** Still Hastalığı yüksek ateş, geçici somon rengi döküntüler ve artrit ile karakterize nedeni tam olarak anlaşılamamış inflamatuvar bir hastalıktır.

• **Materyal ve Metot:** Kliniğimizde son beş yıl içinde Still Hastalığı tanısı konan 12 hasta geri dönüşümlü olarak incelendi.

• **Bulgular:** Hastaların tanısı konulduğunda ortalama yaşları $20,9 \pm 4,75$ yılı. Ateş, artrit ve artralji tüm hastalarımızda, deri döküntüsü, splenomegali ve lenfadenopati %58,3, hepatomegali %41,6 oranlarında saptandı. Olguların tümünde sedimentasyon hızı ve plazma ferritin seviyesi yüksek olup, lökositoz, kronik hastalık anemisi, antinükleer antikor (ANA) ve romatoid faktör (RF) negatifliği mevcuttu. Olguların %33,3'ünde karaciğer enzim yüksekliği, %75'inde trombositoz, %58,3'ünde yüksek serum fibrinojen düzeyleri ve %83,3'ünde yük-

sek CRP düzeyleri tespit edildi. Olgularımızın 11 tanesi halen tarafımızca takip edilmekte olup, bir olgu karaciğer yetersizliği nedeniyle kaybedildi. Olgularımızın 9 tanesi halen remisyonda, 2 tanesinde ise zaman zaman artrit, artralji ve ateş atakları gelişmektedir. En sık rastladığımız komplikasyon normokrom normositer anemi ve enfeksiyon olup, bir olguya eritropoetin verilmek zorunda kalmıştır.

• **Tartışma ve Sonuç:** Still Hastalığı halen tanı aşamasındaki güçlükler nedeniyle olguların tanılarının konulmadığı bir hastalıktır. Hastalıkla ilgili tek zorluk tanı aşamasında da değildir. Standart bir takip ya da tedavi protokolü bulunmayan Still Hastalığı için olgu serilerine ihtiyaç vardır. Bizim olgularımız sayısal olarak sınırlı olmasına rağmen bu tip standardizasyonların sağlanmasına katkısı olacağını düşünmekteyiz.

• **Anahtar Kelimeler:** Still hastalığı, nedeni bilinmeyen ateş, lökositoz, ferritin. Nobel Med 2006; 2 (2): 22-25

ABSTRACT

EVALUATION OF OUR CASES OF ADULT STILL'S DISEASE

• **Introduction:** Still's disease is still an unexplained disorder that is characterized by high spiking fevers, transient salmon-colored rash and/or .

• **Materials and Metods:** We examined 12 cases retrospectively diagnosed as Still's Disease during the last 5 years.

• **Findings:** Mean age of the patients was $20,9 \pm 4,75$ years at the time of diagnosis. Fever, arthritis and arthralgia were present in all patients. In 58.3 % of patients rash, splenomegaly and lymphadenopathy; in 41.6% of patients hepatomegaly was detected. Erythrocyte sedimentation rate, serum ferritin level and white blood cell counts were high in all patients. Chronic disease anemia, negative antinuclear antibodies (ANA) and rheumatoid factor (RF) results were also found

in all patients. Elevated liver enzymes, thrombocytosis, high level of serum fibrinogen and CRP were found to be 33.3 %, 75%, 58.3 % and 83.3 % respectively. Eleven of the patients are still under our control but one died due to acute hepatic failure. Remission was present in 9 patients. Two of them have had occasional flare of the arthritis, arthralgia and fever. Normochromic normocytic anemia and the infections were the most frequent complications of the disease. One case was treated with erythropoietin.

• **Discussion and Conclusion:** Still's disease is a disease that some cases can not be diagnosed due to some diagnostic difficulties. There are no standardized treatments and management protocol for the disease. Therefore, large case series are still needed to standardize diagnosis and treatment of this mysterious disease. Our results may help to build these kinds of standardizations even with its small numbers.

• **Key Words:** Still's disease, fever of unknown origin, leukocytosis, ferritin. Nobel Med 2006; 2 (2): 22-25

GİRİŞ

Erişkin Still Hastalığı (ESH), juvenil kronik artrit akut sistemik başlangıçlı formu ile aynı klinik ve laboratuvar özellikler gösteren ve 16 yaşından büyüklerde görülen inflamatuvar sistemik bir hastalıktır. 19. yüzyıl sonunda çocukluk çağındaki poliartritleri tanımlayan Sir Frederic Still erişkinlerde lenfadenopati ile seyreden akut sistemik romatoid artrit formunu tanımlamışsa da, hastalık ilk kez 1971'de Bywaters tarafından bildirilmiştir.¹ Still Hastalığı nadir bir hastalık olup, kadın ve erkekte eşit oranda görülür. Hastalık, olguların %75'inde 16-35 yaşlarında başlar. Ancak yetmiş yaş gibi oldukça geç başlayan olgular da bildirilmiştir. Ortalama başlangıç yaşı 30 yaş olarak saptanmıştır. Hastalığın etyolojisi her ne kadar bilinmiyorsa da, Rubella, Ekovirüs 7, Epstein Barr Virus (EBV), Sitomegalovirus (CMV) ve Parvovirüs B 19 gibi virüsler ve Yersinia enterokolika gibi bakteriler suçlanmaktadır. "Quotidian" tipte (günde bir ya da iki kez $39-40^{\circ}\text{C}$ 'ye yükselen (genellikle sabah ve akşam) 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. Laboratuvar bulguları ise; eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği, nötrofil hakim lökositoz, hipergamma-globülinemi, anti-nükleer antikor (ANA) negatifliği, romatoid faktör (RF) negatifliği ve akut faz cevabı ile açıklanamayacak derecede yüksek serum ferritin düzeyidir.²

Biz bu çalışmada 2000-2005 tarihleri arasında GATA-

Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğinde ESH tanısı koyduğumuz 12 olgunun klinik ve laboratuvar bulgularını retrospektif olarak inceledik ve literatür ile karşılaştırdık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmada, ESH tanısı konan 12 olgunun dosya kayıtları incelenerek klinik ve laboratuvar bulguları saptandı. Elde edilen veriler standart olarak her olgu için hazırlanan formlara kayıt edildi. Standardizasyonu sağlamak amacı ile Yamaguchi ve arkadaşlarının 1992 yılında tanımladıkları kriterler kullanılarak olguların tanısının konulmasına dikkat edildi (Tablo 1).² Bu kriterleri tam olarak sağlama-yan olgular çalışma dışında bırakıldı.

Tablo 1: Yamaguchi Still Hastalığı tanı kriterleri³

MAJÖR BULGULAR	• Ateş
	• Artrit veya Artralji
	• Tipik rash
	• Lökositoz >10.000
MİNÖR BULGULAR	• Boğaz ağrısı
	• LAP/ Hepatosplenomegali
	• Karaciğer enzim yüksekliği
	• ANA negatifliği
	• RF negatifliği
* Tanı için en az 2 majör olmak üzere 5 kriter gerekli	

Sonuçlarımız literatürdeki diğer serilerle karşılaştırıldı.

BULGULAR

Hastaların tanısı konulduğunda ortalama yaşları $20,9 \pm 4,75$ yıl olup 14 ile 30 yaş arasında değişmekteydi.

Klinik bulgulardan ateş ve artrit-artralji tüm hastalarda gözlenirken, tipik raş, splenomegali ve lenfadenopati (LAP) %58,3, hepatomegali %41,6 oranlarında saptandı. Laboratuvar bulgusu olarak sedimentasyon hızı, plazma ferritin seviyesi olguların tümünde yüksekti. Aynı zamanda tüm olgularda lökositoz, kronik hastalık anemisi, ANA ve RF negatifliği mevcuttu. Olguların %33,3'ünde karaciğer enzim yüksekliği, %75'inde trombositoz, %58,3'ünde yüksek serum fibrinojen düzeyleri ve %83,3'ünde yüksek CRP düzeyleri tespit edildi.

Tüm olgulara indometazin veya kortikosteroid tedavisi ile beraber azatiopirin, salazoprin veya metotreksat tedavisi uygulandı. ESH 4 olguda (%33,3) birden fazla nöks ile seyredirken, 2 olguda da (%16,6) kronik eklem hastalığı gelişti. Nüks ve eklem hastalığı gelişen hastalara değişik dönemlerde siklosporin-A, siklofosamid, hidroksiklorokin ve intravenöz immünglobülin tedavileri de uygulandı. Olgularımızın 11 tanesi halen tarafımızca takip edilmekte olup, bir olgu karaciğer yetersizliği nedeniyle kaybedildi. Bu olgumuzun yapılan karaciğer biyopsilerinde granülomatöz hepatit ve hemofagositer sendrom bulguları rapor edilmiştir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde ileri derecede splenomegali de gelişen bu olguda gelişen pansitopeni nedeniyle splenektomi yapıldı. Splenektomi sonrası pansitopenisi ve genel klinik bulguları oldukça düzelen olgu 10 hafta sonra akut gelişen karaciğer yetersizliği nedeniyle kaybedildi.

Halen takip edilen olguların 9 tanesi remisyonda iken 2 olguda zaman zaman artrit, artralji ve ateş atakları gelişmektedir. Bu iki olguda da sedimentasyon hızı halen 70-90 mm/saat arasında değişmektedir. En sık rastladığımız komplikasyon normokrom normositer anemi ve

enfeksiyon olup, bir olguya eritropoetin verilmek zorunda kalınmıştır. Eritropoetin verilmek zorunda kalan olgu sedimentasyon değerleri yüksek seyreden iki olgudan bir tanesidir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Erişkin Still hastalığı nadir görülen bir hastalıktır ve Genevieve ve ark'ın⁴ Batı Fransa'da yaptıkları çalışmada yıllık insidans 0,16/100.000, Japonya'dan Wakai ve arkadaşlarının⁵ çalışmasında ise erkeklerdeki prevalans 0,73 / 100.000, kadınlardaki prevalans 1,47 / 100.000 olarak bildirilmiştir.⁶⁻¹⁰

ESH tanısında; hem tanı koyma aşamasındaki güçlükler nedeniyle, hem de günümüzde halen yeterince bilinmemesi; lenfoma, enfeksiyon hastalıkları, granülomatöz hastalıklar, kollajen doku hastalıkları ile olan ayırıcı tanısı nedeniyle gecikmeler olmaktadır. Bizim de hastalarımızda semptomların başlangıcından bize başvuru ve tanı konana kadar geçen ortalama süre $4 \pm 1,5$ ay olarak saptanmıştır.

Nedeni bilinmeyen ateş serilerinde önemli bir yer tutan ESH bu tip olgularda ilk akla gelmesi gereken, ancak son tanı konulması gereken hastalıktır.¹ Çünkü ESH'nin en önemli semptomları olan ateş ve artralji-artrit pek çok hastalığın kliniğinde yer alır. Günde bir ya da iki kez 39-40°C'ye yükselen (genellikle sabah ve akşam) ve günde en az bir kez normale veya normalin altına inen "quotidian" ateş Pouchot ve arkadaşlarının serisinde⁶ olduğu gibi tüm hastalarımızda vardı. Artrit; mono, oligo veya poliartriküler bir başlangıç gösterir. Başlangıçta, akut romatizmal ateşi düşündürecek şekilde gezici olabilirse de, zamanla kalıcı duruma gelir ve simetrik karakter kazanır. Büyük eklemler küçüklere göre daha fazla tutulur. El bileğinin ekstansiyonunun kısıtlanması en sık rastlanan bulgudur. İnterkarpal ve karpometakarpal eklemlerde yıkım ve ankiloz gelişmesi oldukça karakteristiktir. Büyük eklemlerin tutulması, genellikle ağır seyirli olgularda görülür ve kötü prognozu gösterir. Artrit nökslerle seyretme eğilimindedir. Eklem sorunu olarak artralji ve artriti Pouchot ve arkadaşları ile Dalkılıç ve arkadaşlarının serilerinde de olduğu gibi tüm →

hastalarımızda tesbit ettik.^{6,7} Halen remisyonda olan 9 hastamız dışındaki 2 olgumuzda zaman zaman artrit, artralji ve ateş atakları gelişmektedir.

Laboratuvar bulgularından akut faz cevabında artış, nötrofil hakimiyetli lökositoz, ANA ve RF negatifliği ESH'nin en önemli bulgularındandır.⁹⁻¹¹

Akut faz cevabıyla açıklanamayacak kadar yüksek ferritin düzeyleri ESH'nin en önemli laboratuvar bulgularından biri olarak kabul edilmektedir.^{12,13} Ferritin yüksek molekül ağırlıklı bir proteindir (450-600 kDa) ve sağlıklı bireylerde %50-80 glikolize formda (glikoprotein) bulunur. Başlıca fonksiyonu demir depolamaktır. Enfeksiyonlarda oksidatif stress mekanizmasında rol alır. Histiosit-makrofaj sistemi tarafından sentezlenir, İL-1 beta, İL-6, TNF-alfa, İL-18 ferritini artırır ve histiosit-makrofaj sistemi aktivasyonuna bağlı olarak serum seviyesi artar. ESH tanısında %67-80 duyarlılığı, %36-46 özgünlüğü olan bir akut faz proteindir. Serum ferritin seviyeleri hastalık aktivitesini göstermezler. Ancak, hastalığın remisyona girmesiyle ferritin düzeylerindeki düşme tedaviye cevabı takip etmekte önemli bir parametredir.⁸

Sonuçlarımızı özetlediğimiz tablodan da görüleceği gibi (Tablo 2) olgu serilerinde en büyük farklılık döküntü ve karaciğerin olaya katılıp katılmaması konusunda yaşanmaktadır. Biz çok az olguda döküntü tespit ettik. Bunun muhtemel nedeni hastaların merkezimize belli bir zaman dilimi geçtikten sonra ulaşmasından kaynaklanmıştır. Transaminaz yüksekliğine rastlama oranımız ise genel olarak literatürle uyum içinde olmakla beraber Pouchot ve arkadaşlarının serisinden daha az rastlanmıştır.⁵ Still Hastalığında karaciğerin olaya hangi seviyede katıldığı cevabı verilememiş bir soru olup, bu durum günümüzde

halen aydınlatılmayı bekleyen önemli bir konudur. Akut karaciğer yetersizliği sonucu kaybettiğimiz olgu nedeniyle yaptığımız literatür incelemesinde de bunu bir kez daha gözlemledik.

Tedavide hastalarımızın hepsi başlangıç tedavisi olarak mutlaka indometazin aldı. Serimizde olgu sayımız az olduğu için seçtiğimiz tedavilerin etkinliğini değerlendirmek pek mümkün olamadı. Ancak, başlangıç tedavisinde yer alan indometazin ya da kortikosteroid ile ateşi kontrol edilemeyen olgular daha sonra genelde tedaviye dirençli ya da sık nöks eden olgular şeklinde klinik seyir göstermektedir. Siklofosamid ile tedavi etmek zorunda kaldığımız çok dirençli bir olgu halen remisyonda olup 3 yıldır tedavi almamaktadır ve atak geçirmemiştir. Siklofosamid standart tedaviye direnç gösteren hastalarda çok iyi bir tedavi seçeneği olmakla beraber genç olan bu olgularda sekonder malignitelere ve infertiliteye neden olabileceği için dikkatle kullanılmalıdır. Hidroksiklorokin uzun dönem sonuçları literatürde de tam olarak bilinmemekle beraber metotreksat ile birlikte en çok tercih edilen hastalığı değiştirici ajan olup,^{6,9} metotreksata kısmen cevap veren olgularda additif bir etkinlik sağladığı görülmektedir.

Still Hastalığı halen bilinmeyeninin çok fazla olduğu, zaman zaman da tanı aşamasındaki güçlükler nedeniyle olguların tanılarının konulamadığı bir hastalık ya da hastalık grubudur.¹⁴ Hastalıkla ilgili tek zorluk tanı aşamasında da değildir. Tedavi ve takip aşamasında da önemli problemler mevcuttur. Standart bir takip ya da tedavi protokolü bulunmayan Still Hastalığına ait büyük olgu serilerine ihtiyaç vardır. Bizim olgularımızın da sayısal olarak sınırlı olmasına rağmen diğer olgu serileri ile birleştirilip, konu ile ilgili bilgilerin geliştirilmesinde literatüre katkısı olacağı düşünülmektedir.

İ	İLETİŞİM İÇİN: Doç. Dr. Selim Nalbant, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İç Hastalıkları Servisi, 34668, Üsküdar / İstanbul, nalbantselim@hotmail.com
✓	GÖNDERİLDİĞİ TARİH: 18 / 11 / 2005 • KABUL TARİHİ: 22 / 03 / 2006

REFERANSLAR

- 1 Bywaters EG. Still's disease in adult. Ann Rheum Dis 1971; 30: 121-133.
- 2 Inal V. Erişkin Still Hastalığı. In: Gümüşdis G. Doğanavsargil E, eds. Klinik Romatoloji 1999; 281-285.
- 3 Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. J Rheumatol 1992; 19: 424-430.
- 4 Genevieve MJ, 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: 587-590.
- 5 Wakai K, Ohta A, Tamakoshi A, et al. Estimated prevalence and incidence of adult Still's disease: findings by a nationwide epidemiological survey in Japan. J Epidemiol 1997; 7: 221-225.
- 6 Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course and outcome in 62 patients. Medicine 1991; 70: 118-136.
- 7 Dalkılıç E, Güllülü M, Karakoç Y, ve ark. Erişkin Still Hastalığı – 30 Olgunun değerlendirilmesi. T Klin J Immunol Rheumatol 2003; 3: 66-69.
- 8 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 1992; 51: 683-685.
- 9 Pay S, Turkcapar N, Kalyoncu M, et al; Ankara Rheumatology Study Group. A multicenter study of patients with adult-onset Still's disease compared with systemic juvenile idiopathic arthritis. Clin Rheumatol 2005; 20: 1-6.
- 10 Evensen KJ, Nossent HC. Epidemiology and outcome of adult-onset Still's disease in Northern Norway. Scand J Rheumatol 2006; 35: 48-51.
- 11 Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease [AOSD]. Ann Rheum Dis 2006; 65: 564-572.
- 12 Aarntzen EH, van Riel PL, Barrera P. Refractory adult onset Still's disease and hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclo-oxygenase-2 inhibitors: are biological agents the solution? Ann Rheum Dis 2005; 64: 1523-1524.
- 13 Kadar J, Petrovicz E. Adult-onset Still's disease. Best Pract Res Clin Rheumatol 2004; 18: 663-676.
- 14 Mert A, Ozaras R, Tabak F, et al. Fever of unknown origin: a review of 20 patients with adult-onset Still's disease. Clin Rheumatol 2003; 22: 89-93.

