

MONONÜKLEOZ SENDROMUNA BENZER BULGULARLA BAŞLAYAN ERİŞKİN STILL HASTALIĞI

Nilgün ERTEN, Bülent SAKA, M. Akif KARAN, Cemil TAŞÇIOĞLU,
Murat DİLMENER, Abdülkadir KAYSI*

ÖZET

50 yaşında erkek hasta, beş ay önce alında ortaya çıkıp tüm vücuda yayılan maküler tarzda döküntü ve boğaz ağrısı nedeni ile başvurduğu doktorlar tarafından üst solunum yolu infeksiyonu tanısı konulmuş ve çeşitli oral antibiyotik tedavileri kullanmış. Zamanla yüksek ateş ve eklem ağrıları ortaya çıkmış. Kliniğimize başvurduğunda servikal lenfadenopati, eklemlerde hassasiyet, tekrarlayıcı nitelikte yüksek ateş, ateş dönemlerinde ortaya çıkan maküler tarzda döküntüler saptandı ve traube alanı kapalı bulundu. Çevresel kanda belirgin polimorfonükleer lökosit artışı ve seyrek atipik lenfosit görüldü. Ferritin değeri çok yüksekti. Tüm serolojik incelemelerle otoantikör araştırmaları ve viral göstergeler negatif bulundu. Erişkin tip Still Hastalığı tanısı konuldu. İndometasin, metil prednisolon ve düşük doz oral metotreksat tedavisi ile kısa sürede şikayetlerinde gerileme oldu. Steroid dozu düşürülerek oral forma geçildi ve Romatoloji Bilim Dalı polikliniğinden takip edilmek üzere hastaneden çıkarıldı.

Anahtar kelimeler: Erişkin Stili Hastalığı, mononükleoz sendromu.

SUMMARY

Adult onset still's disease admitted with mononucleosis syndrome like symptoms. Fifty years old male, admitted to our clinic with intermittant fever, macular rash, asymmetric arthralgia and sore throat. His symptoms was started five months ago with macular rash beginning from forehead and than spreading to whole body and sore throat. Soon arthralgia and intermittant fever spiking in the evening were occurred. He was treated with several antibiotics as upper respiratory tract infection but his symptoms were enhanced in time.

We found high fever, servical lymphadenopathy and percutable spleen. In blood smear, there was an increased number of polymorphonuclear leukocytes and few atypic lymphocytes. His serum ferritin level was high. Anti nuclear antibody, anti ds DNA, other auto antibodies and viral serologic parameters were negative. With these data we diagnosed adult onset Still's disease. With indomethacin, methyl prednisolone and low-dose oral methotrexate treatment his symptoms were recovered. Gradual steroid dose reduction was planned and he was externalised.

Key words: Adult onset Still's disease, mononucleosis syndrome.

Erişkin stili hastalığı, genç yetişkinlerde ortaya çıkan yüksek ateş, artralji ve/veya artrit, maküler veya makülopapüler döküntü, lenfadenopati ve hepatosplenomegali ile seyreden bir hastalıktır (8). Juvenil Romatoid Artritin akut sistemik başlangıçlı formu ile aynı klinik ve laboratuvar özellikleri gösterir. 1897'de Sir Frederic Stili erişkinlerde lenfadenopati ile seyreden akut sistemik Romatoid Artrit formunu tanımlamıştır (11). Hastalığın klinik tablosu 1971'de Bywaters tarafın-

dan 14 vaka ile ortaya konulmuştur (3). Nadir bir hastalıktır ve genellikle 16-35 yaşlar arasında ortaya çıkar. Her iki cinste eşit sıklıkta görülür.

VAKA TAKDİMİ

50 yaşında erkek hasta boğaz ağrısı, eklem ağrıları, yüksek ateş ve deri döküntüsü şikayetleri ile başvurdu. 5 ay önce alından başlayarak tüm vücuduna yayılan, gün içinde

aralıklı olarak ortaya çıkan ve devamlı yer değiştiren, maküler tarzda, kaşıntısız ve ağrısız döküntüsü olmuş. Kısa süre sonra boğaz ağrısı şikayeti başlamış. Gittiği doktor tarafından üst solunum yolu infeksiyonu tanısı ile Azitromisin tedavisi başlanmış. Antibiyotik tedavisi ile şikayetlerinde gerileme olmamış. Başvurduğu doktorların önerisi ile çeşitli antibiyotikler kullanmış fakat şikayetlerinde azalma olmamış. Bir süre sonra gün içi tekrarlayıcı tarzda ortaya çıkan ve geceleri 39.8°C'ye kadar yükselen ateş ortaya çıkmış. Servisimize başvurusundan kısa süre önce başlangıçta boyundan ve omuzlardan başlayan ve ardından üst ve alt ekstremitelere yayılan eklem ağrıları ortaya çıkmış. Özellikle dirsekler, el bilekleri ve dizlerde şiddetli ağrıları olmuş. Sol el 2. ve 3. parmak proksimal interfalangial eklemlerinde hafif şiş ortaya çıkmış. Beş yıl önce infeksiyöz mononükleoz tanısı konulduğunu ve tedavi gördüğünü ifade etmekte. Fizik muayene de yüksek ateş, servikal lenfadenopati, perküsyon ile Traube alanının kapalı olduğu ve omuz, dirsek, diz, el ve ayak bileği eklemlerinde hassasiyet saptandı. Laboratuvar incelemesinde lökositoz ($24000/\text{mm}^3$), anemi (Hb 11 g/dl), trombositoz ($635000/\text{mm}^3$) ve ferritin yüksekliği ($>1500 \text{ ng/ml}$) bulundu. Periferik formülde: polimorfonükleer lökosit %80, lenfosit %12, monosit %4 ve çomak %4 bulundu. Eritrosit morfolojisi normokrom ve normositerdi. Çok sayıda trombosit grupları görüldü. Erişkin tip Stili Hastalığı tanısı ile İndometasin kapsül, intravenöz yolla Metil Prednisolon 1 mg/kg/gün ve oral yolla Metotreksat 15 mg/haftada bir kez tedavisi başlandı. Tedavi ile kısa sürede şikayetlerinde azalma oldu. Tekrarlayıcı tarzdaki ateş yükselmesi kayboldu. Steroid tedavisi oral forma geçilerek doz miktarı azaltıldı. Metotreksat dozu 10 mg/hafta düzeylerine düşürüldü. Serolojik inceleme ile otoantikörler ve viral yüzey antijenleri negatif bulundu. Poliklinikten takip edilmek üzere taburcu edildi.

TARTIŞMA

Stili Hastalığının etiolojisi bilinmemektedir. Klinik ve laboratuvar bulgularının akut infeksiyon tablosu ile benzerlik göstermesi nedeni ile hastalık etiopatogenezinde birtakım viral ve bakteriyel mikroorganizmaların varlığından şüphelenilmiş fakat yapılan çalışmalarda doku ve sıvı kültürlerinde gösterilememiştir ⁽¹⁴⁾. Hastalık patogenezinde T hücrelerinin rolü olduğu düşünülmektedir. CD4/CD8 değerinin düştüğü ve lenf nodu biopsilerinde parakortikal hiperplazi görülmüştür. T hücre aktivitesindeki değişikliğin hangi faktör tarafından tetiklendiği bilinmemektedir ⁽⁷⁾. Elkon ve arkadaşları tarafından serumda dolaşan immün kompleks artışı saptanmıştır ⁽⁵⁾. İnsan lökosit antijenleri (HLA) incelemesi ile HLA DR35, HLA DR2, HLA DR4 ve HLA DR7 artışı bulunmuştur ^(10,13).

Erişkin tip Stili Hastaları hemen daima 39°C'yi aşan, genellikle geceleri ortaya çıkan ve ara dönemlerde normale dönen yüksek ateş atakları ile başvururlar. Yüksek ateş atakları ile hastalık triadını oluşturan diğer klinik bulgular mukokütanöz döküntü ve artrit ve/veya artraljidir ⁽³⁾.

Mukokütanöz döküntü maküler veya makülopapüler tarzdadır. Genelde yüksek ateş sırasında ortaya çıkar ve hızla kaybolur. Lezyonlar çoğunlukla kaşıntısızdır ve mekanik irritasyon, kaşıma veya sıcak uygulama ile daha belirgin hale gelirler. Dermografizm gözlenir ⁽⁹⁾.

Artralji daima mevcuttur. Vakaların %95'inde artrit eşlik eder. Büyük eklem tutulumu daha belirgindir, sıklıkla el bileği ekstansiyon kısıtlılığına rastlanır. Eklem bulguları yüksek ateş atakları ile birlikte görülür, omuz ve kalça eklemi gibi büyük eklemlerin tutulması ileri hastalık aktivitesini gösterir. Kronik artiküler tutulum deformasyonlar ile seyreder ^(8,10,12).

Diğer klinik bulgular arasında myalji, lenfadenopati (7), boğaz ağrısı, hepatosplenomegali, karın ağrısı, poliserozit bulunur. Servikal lenfadenopati siktir. Birlikte boğaz ağrısı ve hepatosplenomegali varlığında infeksiyöz mononükleoz ile karışabilir. Akut batını taklit edebilen şiddetli karın ağrıları olabilir. Daha nadiren ciddi göğüs ve yan ağrısı ile kendini belli eden perikardit, plörezi ve myokardit ortaya çıkabilir (8,10,4,6).

Çoğunlukla kronik destrüktif artrit ile seyreden kronik persistan hastalık gözlenir. Uzun süre tedavi ile remisyona sokulabilir. Bir grup vakada monosiklik hastalık görülür, tek siklus sonrası kendiliğinden düzelme oluşur ve bu hastalar uzun süreli remisyona girerler. Diğer bir grupta, sikluslarla seyreden ve remiyon dönemlerinin görüldüğü intermitant veya polisiklik hastalık saptanır (8,10,6).

Hastaların tümünde eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) artmıştır. Ataklar sırasında çoğu hastada 100 mm/saat değerini geçtiği görülür. Tam kan sayımı tetkikinde lökositoz, trombositoz ve anemi saptanır. Periferik formülde belirgin polimorfonükleer lökosit artışı görülür. Bu bulgu ile infeksiyöz mononükleozdan ayrılır. Hastaların 2/3'ünde serum alkalin fosfataz, transaminaz, laktat dehidrogenaz ve ferritin değerlerinde artış gözlenir. Serum Ig düzeylerinde artış olabilir. Tedavi ile tüm parametreler gerilerken lökositoz devam edebilir (8,10,4,6,12).

Ayırıcı tamda ilk sırada infeksiyöz mononükleoz yer alır. *Epstein Barr* virüs, *Rubella virüs*, *Parvovirus B19*, *Hepatit B virüs*, *Sitomegalovirüs*, "*Human immunodeficiency Virus*" (*HIV*) ve *Koksaki virüs* infeksiyonlarına yönelik serolojik inceleme yapılmalıdır. Hastamızın şikayetleri 5 ay önce başladığı halde Stili hastalığının kardinal bulgularından biri olan eklem şikayetleri servisimize başvurusunun hemen öncesinde ortaya çıkmıştır. Başlangıçtaki bulgular mononükleoz sendromunu düşündürse de eklem şikayetlerinin olması ve laboratuvar bul-

guları ile Stili Hastalığı tanısı konulmuştur. Ayırıcı tanıya giren diğer hastalıklar; infeksiyöz hastalıklar (subakut bakteriyel endokardit, meningokoksesemi, tüberküloz, Lyme hastalığı, sifiliz ve akut romatizmal ateş), vaskülitler (poliarteritis nodosa, trombotik trombositopenik purpura, Takayasu arteriti ve serum hastalığı), granulomatöz hastalıklar (sarkoidoz, idiyopatik granulomatöz hepatit ve Crohn hastalığı), hematolojik maligniteler (lösemi, lenfoma), ve konnektif doku hastalıkları (Sistemik Lupus Eritematozus, mikst bağ dokusu hastalıkları) dır (14,4,6). Bu yönde gerekli incelemeler yapılırken öncelikle viral serolojik tetkik ve otoantikör tayini yapılmalıdır.

Radyolojik incelemede non spesifik bulgular saptanır. Etraf yumuşak dokuda inflamasyona bağlı şişlik olurken kartilaj dokudaki hasar nedeni ile eklem aralığı mesafesinde daralma en sık gözlenen bulgudur. İnterkarpal ve karpometakarpal eklemlerde ankiloz ve füzyon oluşabilir. En sık el bileği tutulur, ardından ayak bileği ve daha nadiren diz, kalça ve servikal vertebralalar tutulabilir (2).

Doku biopsi incelemesi (cilt, lenf nodu ve karaciğer) ile mononükleer hücre infiltrasyonu saptanabilir, granulomatöz hastalıkların ayırıcı tanısında kullanılabilir.

Hastamızın anamnezi ve klinik bulguları başlangıçta infeksiyöz mononükleoz tablosuna benzese de laboratuvar incelemelerde çevre kanında nötrofil artışının saptanması, atipik lenfositlerin çok nadir oluşu ve serolojik incelemede aktif viral infeksiyon ile uyumlu bulgu olmayışı bu klinik tabloda uzaklaştırmıştır. Otoantikörlerin negatif oluşu nedeni ile konnektif doku hastalığı düşünülmemiştir. Hastalığın başlangıç şekli ve seyri göz önüne alındığında vaskülit tanısı geri planda kalmıştır. Bunun en önemli sebebi vaskülit tiplerine özgü klinik ve laboratuvar bulgularının (hemoptizi, iki kol arasında tansiyon farkı, periferik nabız yokluğu, baş ağrısı, görme kusurları, mikroskopik hema-

türü, proteinüri, ateşin sürekli yüksek karakterde oluşu, hastamızda varolanın aksine şikayetlerin gün içinde ortaya çıkan ataklardan ziyade devamlı karakterde oluşu) bulunmamıştır. Radyolojik incelemede tarsometatarsal eklem aralıklarında artrit lehine yorumlanabilecek darlıklar görülmüştür. Tüm bu bulgularla erişkin tip Stili Hastalığı tanısı konulmuştur. Ayırıcı tanıya yönelik olarak doku biopsisi yapılmasına gerek duyulmamıştır.

Akut alevlenme döneminde nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar ve sistemik kortikosteroidler (0.5-1 mg/kg/gün prednisolon) kullanılmaktadır. Kronik dönemde düşük doz sistemik kortikosteroid tedavisi kullanılır (5-20 mg/gün) (8,13).

İkinci grup ilaçlar arasında Azatiopurin, Metotreksat, Hidroksiklorokin, Salazoprin, D-penisilamin ve intramusküler altın tedavisi bulunur. İnatçı poliartritlerde bu grup ilaçlar ilk gruba ek olarak kullanılır (10,8,6,i).

Hastamıza aktif dönemde intravenöz yolla metil prednisolon 60 mg/gün, haftada bir gün 15 mg Metotreksat ve İndometasin tedavisi verildi. Kısa süre içinde şikayetleri geriledi ve laboratuvar parametrelerde düşme saplandı. Aktivasyon dönemi ardından steroid tedavisi oral formda 32 mg/gün dozunda devam edildi ve Metotreksat dozu da haftada bir 10 mg değerine düşürüldü.

Erişkin tip Stili Hastalığı nadir görülen sistemik bir hastalık olmakla birlikte erken teda-

vi edilmediğinde ciddi morbidite oluşturabilecek bir hastalıktır. Yüksek ateş, döküntü ve eklem ağrısı mevcut olan her hastada akla gelmelidir. Bu vaka sunumunda olduğu gibi daha geç yaşlarda da ortaya çıkabilir.

KAYNAKLAR

1. Aydintug AO, D'Cruz D, Cervera R, Khamashta MA, Hughes GR: Low dose methotrexate treatment in adult Still's disease. *J Rheumatol* Mar;19:431 (1992).
2. Bywaters EGL. Stili 's disease in adult. *Ann Rheum Dis* 30: 121 (1971).
3. Ege Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı. Erişkin Stili Hastalığı. *Klinik Romatoloji* 281 (1999).
4. Elkon KB, Hughes GRV, Bywaters EGL, et al: Adult onset Stili 's disease. Twenty year follow-up and further studies of patients with active disease. *Arthritis Rheum* 25: 647 (1982).
5. Esdaile JM: Adult Still's Disease. *Klippel Dieppe Textbook of Rheumatology*, 2 nd Ed., vol 1: 5 (1998).
6. Ohta A, Yamaguchi M, Kaneoka H, Nagayoshi T, Hiida M: Adult Still 's disease: review of 228 cases from the literature. *J Rheumatol* 14: 1139 (1987).
7. Phillips WG, Weller R, Handfield-Jones SE, Kobza-Black A: Adult Still's disease. *Br J Dermatol* Apr;130: 511 (1994).
8. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, Carette S, Decary F, Salusinsky-Sternbach M, Hill RO, Gutkowski A, Harth M, Myhal D, et al: Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* Mar;70:118 (1991).
9. Stili GF: On a form of chronic joint disease in children. *Med Chim Trans.* 80: 47 (1897).
10. Van Reeth C, Le Moel G, Lasne Y, Revenant MC, Agnerey J, Kahn MF, Bourgeois P: Serum ferritin and isoferritins are tools for diagnosis of active adult Still's disease. *J Rheumatol* May;21:890 (1994).
11. Wouters JM, van der Veen J, van de Putte LB, de Rooij DJ: Adult onset Still's disease and viral infections. *Ann Rheum Dis* Sep;47:764 (1988).
12. Wouters JM, Reekers P, van de Putte LB: Adult-onset Still's disease. Disease course and HLA associations. *Arthritis Rheum* Mar;29:415 (1986).