

## Erişkin Still Hastalığı ve Subakut Tiroidit Birlikteliği

### Coexistence of Adult-Onset Still's Disease and Subacute Thyroiditis: Case Report

Süleyman BALDANE<sup>a,b</sup>  
Süleyman Hilmi İPEKÇİ<sup>a,b</sup>  
Gonca KARA GEDİK,<sup>c</sup>  
Belgin KARAKAYA,<sup>a</sup>  
Levent KEBAPÇILAR<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>İç Hastalıkları AD,

<sup>b</sup>Endokrinoloji ve Metabolizma BD,

<sup>c</sup>Nükleer Tıp AD,

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya

Geliş Tarihi/Received: 07.08.2013

Kabul Tarihi/Accepted: 23.11.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:

Süleyman Hilmi İPEKÇİ

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,

İç Hastalıkları AD,

Endokrinoloji ve Metabolizma BD, Konya,

TÜRKİYE/TURKEY

sipekci@gmail.com.

**ÖZET** Erişkin Still hastalığı, yüksek ateş, geçici döküntü, artralji/artrit, lökositoz ve multiorgan tutulumu ile karakterize, nadir görülen, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Boğaz ağrısı, farenjit, miyalji, lenf nodu veya dalak tutulumu, karaciğer enzimlerinde yükselme ve hematolojik anormallikler görülebilir. Subakut tiroidit, tiroid bezinin nispeten nadir görülen, kendi kendini sınırlayan, genellikle ağrılı, nonsüpüratif inflamasyondur. Bu makalede, ateş, artralji, boğaz ağrısı, döküntü, splenomegali ile başvuran erişkin Still hastalığı tanısını tam olarak sağlayan 38 yaşında erkek bir olguda subakut tiroidit birlikteliği sunulmaktadır. Her iki hastalığın da etiyolojisi net olarak bilinmemektedir. Bu makalede, birlikteliği daha önce bir kez rapor edilmiş olan erişkin Still hastalığı ve subakut tiroidit birlikteliği sunulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Still hastalığı, yetişkin başlangıçlı; tiroidit, subakut

**ABSTRACT** Adult-onset Still's disease characterized by high fever, transient rash, arthralgia/arthritis, leukocytosis and multi-organ involvement is a rare systemic inflammatory disease. Other features are sore throat or pharyngitis, myalgia, lymph node or spleen enlargement, elevated levels of liver enzymes and other hematologic abnormalities. Subacute thyroiditis is a self-limited inflammatory disorder of the thyroid gland. It is an uncommon disease in adults. In this article, we report the coexistence of adult Still's disease and subacute thyroiditis. The etiology of both diseases is not clear. In this article, we report once previously reported the coexistence of adult Still's disease and subacute thyroiditis.

**Key Words:** Still's disease, adult-onset; thyroiditis, subacute

Türkiye Klinikleri J Endocrin 2014;9(1):21-5

Erişkin Still hastalığı (ESH); yüksek ateş, geçici döküntü, artralji/artrit, lökositoz ve multiorgan tutulumu ile karakterize, nadir görülen, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır.<sup>1</sup> Çocuklarda Still hastalığının tanımlanmasından yaklaşık yüzyıl sonra, klasik romatoid artrit tanı kriterlerini karşılamayan ancak juvenil romatoid artrit özelliklerini gösteren erişkin hastalarda ESH farklı bir klinik tablo olarak tanımlanmıştır.<sup>2,3</sup> Subakut tiroidit (SAT); tiroid bezinin nispeten nadir görülen, kendi kendini sınırlayan, genellikle ağrılı, nonsüpüratif inflamasyondur.<sup>4</sup> Her iki hastalık için genetik yatkınlık ve viral ajanlar etiyolojide suçlanan ortak nedenler olmasına rağmen, iki hastalığın birlikteliği daha önce bir kez rapor edilmiştir. Biz, klinik ve laboratuvar özellikleri ile ESH tanısını tam olarak sağlayan bir olguda SAT birlikteliğini sunduk.

## OLGU SUNUMU

Otuz sekiz yaşında erkek hasta, hastanemize yaklaşık üç haftadan beri olan sağ diz ağrısı, boğaz ağrısı ve ateş şikâyeti ile başvurdu. Hasta akşam saatlerinde ateşinin yükseldiğini ve son bir haftadır daha belirgin olmak üzere ateş ile birlikte pembe renkli döküntülerin oluştuğunu söylemekteydi.

Hastanın fizik muayenesinde vücut ısısı 38,1°C, nabız 104 atım/dk, kan basıncı 140/100 mm/Hg idi. Farenks eritematöz görünümdeydi ve tonsillerde eksuda yoktu. Tiroid bezinde palpasyonla belirgin hassasiyet mevcuttu. Batın muayenesinde traube kapalıydı ve dalak sol midklavikuler hattın kot kavsini kestiği yerden itibaren, yaklaşık 2-3 cm kadar, kenarları düzgün, ağrısız olarak palpe edilmekteydi. Hastanın gövde ve uyluk iç kesiminde fazla olmak üzere alt ekstremitelerde bulunan, pembe renkli, basmakla solan, makülopapüler lezyonları mevcuttu. Periferik lenfadenopati tespit edilmedi. Sağ dizde palpasyonla ve pasif hareketle belirginleşen ciddi hassasiyet mevcuttu. Diğer sistem muayeneleri normaldi.

Hastanın bilinen bir sistemik hastalığı, çiğ süt tüketimi ve hayvan teması, ilaç ya da bitkisel ürün kullanım öyküsü yoktu. Sigara ve alkol kullanmıyordu.

Laboratuvar testlerinde lökosit 25 000/mm<sup>3</sup> (nötrofil %85, lenfosit %12, monosit %3,4) (normal değer: 4000-10 000/mm<sup>3</sup>), hemoglobün 14,5 g/dL (normal değer: 13,5-17,5 g/dL), trombosit 500 000/mm<sup>3</sup> (normal değer: 150 000-400 000/mm<sup>3</sup>),

eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) 79 mm/saat (normal değer: 0-10 mm/saat), C-reaktif protein (CRP) 106 mg/dL (normal değer: 0-5 mg/dL), ALT 73 IU/L (normal değer: 0-55 IU/L), AST 44 IU/L (normal değer: 5-34 IU/L), ALP 139 IU/L (normal değer: 40-100 IU/L), GGT 171 IU/L (normal değer: 12-64 IU/L), LDH 355 IU/L (normal değer: 125-243 IU/L), ferritin 1210 ng/mL (normal değer: 26-320 ng/mL) olarak ölçüldü.

Romatoid faktör (RF), antinükleer antikor (ANA), anti-dsDNA, Wright ve Grubel-Widal testleri negatif bulundu. Serum C<sub>3</sub> ve C<sub>4</sub> düzeyleri normal sınırlarda idi. Hepatit B, hepatit C, rubella, parvovirüs, koksaki virüs, Epstein-Barr virüsü, sitomegalovirüs ve HIV enfeksiyonu açısından gönderilen serolojik testler negatif saptandı. Boğaz sürüntüsü kültüründe, kan ve idrar kültüründe üreme olmadı. Akciğer grafisinde pnömoni bulgusuna rastlanmadı. Batın ultrasonografi (USG)'de dalak 132 mm boyutunda, normalden büyük izlendi.

Hastanın servis takiplerinde akşamüzeri ateşinin 39,2°C'ye kadar çıktığı ve döküntülerin ateş ile birlikte belirginleştiği görüldü. Mevcut bulgular ile Yamaguchi kriterleri kullanılarak hastaya ESH tanısı konuldu (Tablo 1).

Tiroid bezi değerlendirmesi için istenen serbest T<sub>3</sub> 9,99 pg/mL (normal değer: 2,3-4,2 pg/mL), serbest T<sub>4</sub> 9,03 ng/dL (normal değer: 0,89-1,76 ng/dL), TSH <0,01 IU/mL (normal değer: 0,56-5,57 IU/L) olarak ölçüldü. Tiroid otoantikörleri negatif bulundu (anti-TPO <10 IU/mL, anti-Tg <10

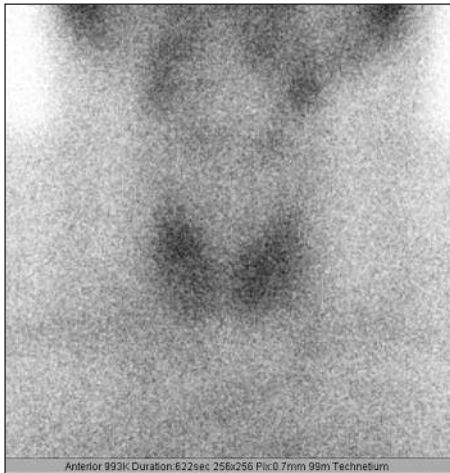
**TABLO 1:** ESH tanısında Yamaguchi kriterleri<sup>14</sup> ve hastanın belirti ve bulguları.

Majör kriterler	Olgudaki bulgular
≥ 39°C ateş (bir haftadan fazla süreli)	Üç haftadır devam eden ≥ 39°C ateş
Artrit/Artralji (en az iki haftadır var olan)	Üç haftadan beri olan sağ diz ağrısı
Klasik döküntü	Gövde ve uyluk iç kesiminde, ateş ile birlikte belirginleşen pembe renkli döküntü
Nötrofilik lökositoz (≥ 10 000/mm <sup>3</sup> lökosit, ≥ %80 nötrofil)	Lökosit: 25 000/mm <sup>3</sup> (nötrofil oranı %85)
Minör kriterler	Olgudaki bulgular
Boğaz ağrısı	Üç haftadır devam eden boğaz ağrısı
Lenfadenopati/Hepatosplenomegali	Splenomegali mevcut
Karaciğer enzim bozukluğu	AST, ALT, ALP ve GGT yüksekliği mevcut
RF veya ANA negatifliği	RF ve ANA testleri negatif

Tanı için ikisi majör olmak üzere beş kriter varlığı yeterli kabul edilmektedir

IU/mL, TSH reseptör antikoru < 10 U/L). Tiroid Doppler USG'de bez normal boyutta, parankimde orta derecede heterojenite ve hipoekojenite ile birlikte normal kanlanma izlendi. <sup>99m</sup>Tc pertechnetate tiroid sintigrafisinde azalmış tutulum izlendi (Resim 1). Hastanın tiroid fonksiyon testleri, tiroid USG ve sintigrafi sonuçları birlikte değerlendirildiğinde ESH'ye eşlik eden SAT varlığı tanısı konuldu.

Hastaya ESH ve eşlik eden SAT tedavisi için indometazin 2x25 mg (oral), metil-prednizolon 40 mg/gün (oral), propranalol 2x20 mg (oral) tedavisi başlandı. Tedavinin ikinci haftasında hastanın şikâyetlerinde belirgin gerileme sağlandı. Kontrol ESR 18 mm/saat, CRP 3,5 mg/dL, ferritin 143 ng/mL, AST 24 IU/L, ALT 13 IU/L, ALP 78 IU/L, GGT 52 IU/L, serbest T<sub>3</sub> 2,59 pg/mL, serbest T<sub>4</sub> 2,27 ng/dL TSH 0,04 IU/mL, ölçüldü. Tanıdan altı hafta sonra serbest T<sub>3</sub> 2,32 pg/mL serbest T<sub>4</sub> 1,02 ng/dL, TSH 7,3 IU/mL olan hastaya SAT hipotiroidi dönemine girdiği düşünülerek L-tiroksin 50 mcg/gün başlandı. L-tiroksin tedavisinin altıncı haftasında serbest T<sub>3</sub> 4,1 pg/mL serbest T<sub>4</sub> 1,52 ng/dL, TSH 2,47 IU/mL değerleri görülerek L-tiroksin 25 mcg/gün dozuna düşürüldü. Tanıdan dört ay sonra L-tiroksin tedavisi kesildi, hasta ötiroid olarak takip edilmektedir. ESH için steroid tedavisinin altı aya tamamlanmasına karar verildi.



**RESİM 1:** Tiroid <sup>99m</sup>Tc pertechnetate sintigrafisinde azalmış radyoaktif madde tutulumu.

## TARTIŞMA

ESH'nin heterojen klinik prezentasyona sahip olması nedeniyle hastalığın insidansı ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Batı Fransa'dan bildirilen bir çalışmada yıllık insidans 0,16/100000 olarak saptanmıştır.<sup>5</sup> ESH sıklıkla genç erişkinleri etkiler. Olguların %75'i 16-35 yaş aralığındadır.<sup>6</sup> Bununla birlikte 60 yaş üstünde tanı alan olgular da bildirilmiştir.<sup>5</sup>

SAT, ağrılı tiroid hastalıklarının en yaygın nedenini oluşturur ve tüm tiroid hastalıklarının yaklaşık %5'inin nedenidir.<sup>7</sup> Doksan dört hastanın analizini içeren kapsamlı bir çalışmada SAT için yıllık insidans 4,9/100000 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada pik insidans yaşı 40-50 olarak belirlenmiştir.<sup>8</sup>

ESH kliniğinde en önemli bulgu olgumuzda olduğu gibi, genellikle öğle sonrası aniden yükselen, aynı gün içinde 39°C'yi bulan ancak normale dönebilen ateş tablosudur. Tipik ateş hastaların yaklaşık %95,7'sinde izlenir.<sup>9</sup> Artralji/artrit hastaların 2/3'ünden fazlasında görülür ve sıklıkla tanı anında ateş ile birlikte bulunur.<sup>9</sup> Eklem tutulumu olgumuzda olduğu gibi hafif şiddette, oligoartiküler, geçici olabileceği gibi şiddetli, destrüktif, poliartiküler de izlenebilir.<sup>1</sup> ESH'ye bağlı klasik döküntü; geçici, pembe renkli, maküler veya makülopapüler erüpsiyon şeklinde, sıklıkla yükselen ateşe eşlik eden, kaşıntısız lezyonlar şeklindedir. Hastaların yaklaşık %73'ünde klasik döküntü izlenir ve sıklıkla olgumuzda olduğu gibi proksimal alt ekstremiteler ve gövdede görülür.<sup>1</sup> Boğaz ağrısı hastaların %69'unda ateş ve diğer semptomlardan önce, hastalığın erken döneminde görülür. ESH'ye bağlı boğaz ağrısının mekanizması bilinmemektedir, krikoaritenoid eklem inflamasyonuna ve non-eksudatif farenjit gelişmesine bağlı olabileceği düşünülmüştür.<sup>10</sup> SAT'ta tiroid bezi bölgesinde ağrı hemen tüm olgularda izlenen en karakteristik bulgudur ve tiroid bezinin inflamasyonuna bağlı gelişir. SAT'da ağrı boyun alt bölgesine, çeneye, kulağa ve oksipital bölgeye yayılabilir.<sup>11</sup> SAT'ta tiroid bezi sert, genişlemiş ve hassastır. Genellikle bir tiroid lobu daha fazla büyümüştür.<sup>4</sup> Hepatomegali, splenomegali ve lenfadenopati ESH hastalarında izlenen diğer bulgulardır. SAT'da nadiren boyun bölgesinde lenfadenomegali izlenebilir.

ESH'de RF ve ANA testleri negatif bulunur. ESR ve CRP ise ESH'nin inflamatuvar özelliğini yansıtabilecek şekilde çoğunlukla artmıştır ve çok yüksek düzeylere çıkabilir (ESR >100 mm/s ve CRP >100 mg/dL).<sup>12</sup> Tam kan sayımında nötrofilik (>%80) lökositöz dikkat çeken özelliklerden biridir ve lökositöz 50000/mm<sup>3</sup> düzeyine kadar çıkabilir.<sup>12</sup> Ferritin yüksekliği ESH'nin en karakteristik laboratuvar bulgularından biridir. Ferritin düzeyi ile hastalık aktivitesi ilişkilidir ve tedavi yanıtını değerlendirmede ferritin takibi kullanılabilir. Birçok çalışmada ESH tanısında ferritin için eşik değer 1000 ng/mL olarak kullanılmaktadır.<sup>13</sup>

ESH tanısı klinik bir tanıdır. Hastalık karakteristik klinik özellikleri bir arada bulundurmasına rağmen, spesifik serolojik ve patolojik bulguların yokluğu nedeniyle ESH tanısı koymak bazı durumlarda zor olabilir. Yamaguchi kriterleri, en fazla kullanılan ve en sensitif (%93,5) tanı kriterleridir.<sup>14</sup> Tanı için iki kriter majör olmak üzere toplam beş kriter varlığı yeterlidir. Olgumuz mevcut klinik ve laboratuvar özellikleri ile ESH tanısı için gerekli kriterlerini tam olarak karşılamaktaydı. Tablo 1'de Yamaguchi kriterleri ve olgumuzdaki bulgular bir arada verilmiştir.

SAT hastalarının %50'si hastalığın başlangıç döneminde çarpıntı, sinirlilik ve kilo kaybı gibi tirotoksik semptomlarla başvurabilir. Bu başlangıç tirotoksik dönem tiroid bezindeki inflamasyona bağlı dolaşıma katılan tiroid hormonları nedeniyle ve bu dönem birkaç hafta ila iki ay kadar sürebilir. Tirotoksik dönemden sonra bir-üç hafta süren bir ötiroid dönem izlenir. Ötiroid dönem sonrası yaklaşık dört hafta süren, yeni tiroid hormon sentezi olmadığı için gelişen, hipotiroid dönem izlenir. Son olarak tiroid bezi toparlama sürecini tamamlayıp yeni hormon sentezine başlar ve hipotiroid fazdan ötiroid faza tekrar geçilir. Bu dört faz genellikle 6-12 aylık bir dönemi kapsar.<sup>4</sup> Tirotoksik dönemde artmış serbest T<sub>3</sub> ve serbest T<sub>4</sub> düzeyi, baskılı TSH düzeyi izlenir. Tiroglobulin düzeyi tiroid follikül destrüksiyonuna bağlı hemen tüm hastalarda artmıştır. Anti-TPO ve anti-Tg antikoları çoğunlukla negatif bulunur. SAT'ta karakteristik olarak ESR ve CRP düzeyinde artış izlenir. ESR genellikle 50 mm/saat üstünde bir değerdir.<sup>4</sup> USG'de büyümüş

bez boyutları, parankim hipoekojenitesi ve Doppler incelemede azalmış veya normal kan akımı izlenir.<sup>15</sup> Tirotoksik dönem boyunca, tiroid bezindeki inflamasyona bağlı olarak sintigrafide düşük <sup>99m</sup>Tc pertechnetate tutulumu izlenir. Tirotoksik fazın iyileşmesi ile birlikte <sup>99m</sup>Tc pertechnetate tutulumu normale döner veya hipotiroid döneme bağlı artabilir.<sup>4</sup> Olgumuz tiroid fonksiyon testleri, ESR, CRP, USG ve tiroid sintigrafisi özellikleri ile değerlendirildiğinde tirotoksik dönemde SAT tanısı için gerekli tüm özellikleri karşılamaktaydı.

ESH ve SAT'ta başlangıç tedavisinde non-steroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ)'lar kullanılır. ESH olgularının yalnızca %12 kadarı NSAİİ monoterapisine cevap verir. ESH olgularının birçoğu steroid ile tedavi edilir. Steroid tedavisine yanıt oranı %76-95 arasındadır.<sup>1</sup> SAT tedavisinde amaç ağrı ve hipertiroidi semptomlarını kontrol etmektir. NSAİİ ağrı tedavisi ve antiinflamatuvar tedavi için genellikle yeterli olur. Hipertiroidi semptomlarının kontrolü için beta bloker tedavi kullanılabilir. Steroid tedavisi şiddetli hastalıkta kullanılabilir ve 24-48 saat içinde etkili olur.<sup>4</sup> Olgumuzda her iki tanıya yönelik başlanan NSAİİ ve steroid tedavisi ile belirgin iyileşme sağlandı. Her iki hastalık için hem klinik hem de laboratuvar bulgularında iki haftalık tedavi ile belirgin düzelme sağlandı. Olgumuzda antiinflamatuvar tedavinin altıncı haftasında ötiroid dönem sonrası gelişen hipotiroidi dönemi nedeniyle L-tiroksin tedaviye eklendi ve hasta takibe alındı.

Biz, ESH tanısını tam olarak sağlayan bir olguda SAT birlikteliğini tanımladık. ESH etiyojisi net olarak açıklanamamıştır. ESH etiyojisinde otoimmünite ön planda suçlanmaktadır. ESH'nin Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi ile birlikteliği daha önce rapor edilmiştir.<sup>16,17</sup> SAT'ın ise genetik yatkın bireylerde viral enfeksiyonun tetiklemesi ile oluştuğu ve otoimmün bir hastalık olmadığı düşünülmektedir. Otoimmünite dışında her iki hastalık için genetik yatkınlık ve viral ajanlar etiyojide ortak suçlanan nedenlerdir. ESH ve SAT birlikteliği daha önce bir kez rapor edilmiştir.<sup>18</sup> Sonuç olarak, ESH ile SAT'ın ortak bazı etiyojilere sahip olduğu ve birlikte olabileceği akılda tutulmalı ve ESH olgularında SAT tanısının gözden kaçmaması için dikkatli bir tiroid bezi değerlendirilmesi yapılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Bagnari V, Colina M, Ciancio G, Govoni M, Trotta F. Adult-onset Still's disease. *Rheumatol Int* 2010;30(7):855-62.
2. Still GF. On a Form of Chronic Joint Disease in Children. *Med Chir Trans* 1897;80:47-60.9.
3. Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 1971;30(2):121-33.
4. Engkakul P, Mahachoklertwattana P, Poomthavorn P. Eponym : de Quervain thyroiditis. *Eur J Pediatr* 2011;170(4):427-31.
5. Magadur-Joly G, Billaud E, Barrier JH, Penne YL, Masson C, Renou P, et al. Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France. *Ann Rheum Dis* 1995;54(7):587-90.
6. Ohta A, Yamaguchi M, Kaneoka H, Nagayoshi T, Hiida M. Adult Still's disease: review of 228 cases from the literature. *J Rheumatol* 1987;14(6):1139-46.
7. Erdem N, Erdogan M, Ozbek M, Karadeniz M, Cetinkalp S, Ozgen AG, et al. Demographic and clinical features of patients with subacute thyroiditis: results of 169 patients from a single university center in Turkey. *J Endocrinol Invest* 2007;30(7):546-50.
8. Fatourechi V, Aniszewski JP, Fatourechi GZ, Atkinson EJ, Jacobsen SJ. Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmsted County, Minnesota, study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(5):2100-5.
9. Fautrel B. Adult-onset Still disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22(5):773-92.
10. Nguyen KH, Weisman MH. Severe sore throat as a presenting symptom of adult onset Still's disease: a case series and review of the literature. *J Rheumatol* 1997;24(3):592-7.
11. Volpé R. The management of subacute (De-Quervain's) thyroiditis. *Thyroid* 1993;3(3):253-5.
12. Ohta A, Yamaguchi M, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima H, Kashiwagi H, et al. Adult Still's disease: a multicenter survey of Japanese patients. *J Rheumatol* 1990;17(8):1058-63.
13. Fautrel B. Ferritin levels in adult Still's disease: any sugar? *Joint Bone Spine* 2002;69(4):355-7.
14. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992;19(3):424-30.
15. Hiromatsu Y, Ishibashi M, Miyake I, Soejima E, Yamashita K, Koike N, et al. Color Doppler ultrasonography in patients with subacute thyroiditis. *Thyroid* 1999;9(12):1189-93.
16. Ulas T, Dal MS, Bes C, Borlu F, Buyukhatipoglu H. An adult-onset still's disease with autoimmune thyroiditis. *Mymensingh Med J* 2012;21(3):570-2.
17. Chen HS, Yu KH, Ho HH. Coexistence of adult-onset Still's disease and autoimmune hyperthyroidism in a patient who responded to corticosteroids and  $\beta$ -blocker. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2010;32(4):696-9.
18. Kaltenbach G, Lujic J, Arpin-Bott MP, Imler M. [Adult onset Still disease and subacute thyroiditis]. *Rev Med Interne* 1996;17(5):427.