

Erişkin Still Hastalığı - 30 Olgunun Değerlendirilmesi

ADULT STILL'S DISEASE – EVALUATION OF 30 PATIENTS

Ediz DALKILIÇ*, Mustafa GÜLLÜLÜ**, Yüksel KARAKOÇ*, Mahmut YAVUZ**, Kamil DİLEK**, Atilla ÖZKAN***, Alpaslan ERSOY****, Mustafa YURTKURAN**

* Uz.Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Romatoloji BD,

** Prof.Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD,

*** Araş.Gör.Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD,

****Uz.Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD, BURSA

Özet

Amaç: Biz bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Romatoloji Bilim Dalında izlenen Erişkin Still Hastalığı olgularının klinik ve laboratuvar bulgularını incelemeyi amaçladık.

Materyel ve Metod: 1997-2001 yılları arasında Yamaguchi ve ark'ın tanı kriterlerine göre Erişkin Still Hastalığı tanısı konan 30 olgu retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Tanı anındaki yaş grupları ele alındığında 16-25 ve 36-45 yaşları arasında Erişkin Still hastalığının daha sık ortaya çıktığı görüldü. Klinik bulgulardan artrit tüm hastalarda gözlenirken, ateş %96.6, tipik raş %83.3 gözleildi. Laboratuvar bulgularından serum ferritin düzeyi olguların %90'ında yüksek bulundu. Bir olguda AA tipi amiloidoz geliştiği saptandı.

Sonuç: Erişkin Still Hastalığı son yıllarda daha iyi tanınmaya başlanan ve bununla bağlantılı olarak daha sık tanı konulabilen bir hastalıktır. Klinik olarak artrit, quotidian veya diquotidian tarzda ateş ve tipik raş başlıca bulguları oluştururken, çok yüksek ferritin düzeyleri Still hastalığı için tipik kabul edilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Still hastalığı , Erişkin, Ferritin

T Klin İmmünol Romatol 2003, 3:66-69

Summary

Purpose: In this study, we aimed to investigate the clinical and laboratory features of adult Still's disease in Uludağ Medical Faculty, Internal Medicine, Rheumatology Department.

Materials and Method: Between the years 1997 and 2001 we retrospectively investigated the 30 adult Still's disease patients who were diagnosed according to the definition criteria of adult Still's disease proposed by Yamaguchi et al.

Results: The mean age of the patients was 32 years, with two peaks of frequency between 15-25 and 36-45 years. Arthritis and/or arthralgia were seen in all patients, typical rash was %83.3 and fever was present in 96.6 % of the patients. Serum ferritin determination showed significantly higher levels in 90 % of the patients and AA type amyloidosis was developed in one patient.

Conclusion: In recent years adult Still's disease is a relatively common syndrome clinically characterized by arthritis high spiking fever also known as quotidian or diquotidian and typical rash. Extremely elevated serum ferritin levels is a suggestion of adult Still's disease.

Key Words: Still's disease, Adult, Ferritin

T Klin J Immunol Rheumatol 2003, 3:66-69

Son yıllarda daha iyi tanınmaya başlanan Erişkin Still Hastalığı (ESH), juvenil kronik artrit (JKA) sistemik formuyla aynı özellikleri taşıyan ancak 16 yaş üzerinde görülen inflamatuvar sistemik bir hastalık olarak kabul edilir (1). Çocuklardaki Still hastalığı ilk olarak 1897 yılında İngiliz pediatrist Sir George Frederick Still (2) tarafından tanımlanmasına karşılık, ESH'in tanımlanması ancak 1971 yılında Eric by Waters (3) tarafından yapılmıştır. Hastalığın etyolojisi her ne kadar bilinmiyorsa da, rubella, ekovirus, EBV, CMV ve

parvovirus gibi viruslar ve yersinia enterokolika gibi bakteriler etyolojide suçlanmaktadır. Ateş, eklem bulguları, cilt döküntüsü, boğaz ağrısı ve çeşitli organ tutulumları ESH'nin başlıca klinik belirtilerini oluştururken; sedimantasyon yüksekliği, nötrofil hakimiyetli lökositoz, hipergamaglobulinemi, anti-nükleer antikor (ANA) negatifliği, romatoid faktör negatifliği ve akut faz cevabıyla açıklanamayacak derecede yüksek serum ferritin düzeyleri ESH'in önde gelen laboratuvar bulgularını oluşturur (4,5).

Biz bu çalışmada, Uludağ Tıp Fakültesi, İç hastalıkları, Romatoloji Bilim Dalında 1997-2001 tarihleri arasında ESH tanısı koyduğumuz 30 olgunun klinik ve laboratuvar bulgularını retrospektif olarak incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada, ESH tanısı konan 30 olgunun klinik ve laboratuvar bulguları retrospektif olarak değerlendirildi. Olgulara ESH tanısı 1992 Yamaguchi ve ark'ın (6) tanı kriterlerine göre kondu (Tablo 1). Bulgularımız literatürdeki diğer serilerle karşılaştırıldı.

Bulgular

Çalışmaya 1997-2001 tarihleri arasında ESH tanısı konan 21 bayan, 9 erkek toplam 30 olgu alındı. Olguların en genci 16, en yaşlısı 63 yaşında, ortalama yaş 32 ± 15 idi.

Tanı sırasındaki yaş grupları 10'ar yıllık periyotlar halinde alındığında ilki 16-25, ikincisi 26-35, üçüncüsü 36-45 yaşlar arası olmak üzere ESH'ın bu dekatlarda daha sık ortaya çıktığı gözlemlendi (Tablo 2).

Klinik bulgu olarak hastaların tümünde artrit veya artralji mevcut iken, tipik ateş %96.6 ve raş %83.3 gözlemlendi. Lenfadenopati %27, splenomegali %40, hepatomegali %23.3 oranlarında saptandı. Laboratuvar incelemede lökositoz %73.3, karaciğer enzimlerinde artış %50, ANA negatifliği %96.6, RF negatifliği %100 idi. Olguların %90'ında serum ferritin düzeyleri yüksek bulunurken, %56.6 olguda serum ferritin düzeyleri 1000 ng/ml gibi çok yüksek değerlerin üzerindeydi. Bir olguda ferritin düzeyi 128.000 olarak ölçüldü. Komplikasyon olarak kronik artiküler form şeklinde seyreden bir olguda, hastalığın üçüncü yılında, 0.5 gr/gün proteinüri gelişmesi sonucu yapılan rektal biopside AA tipi amiloidoz saptandı ve bu olguda ESH dışında başka bir predispozan faktör tesbit edilmedi. Olgularımızın 29'unda kortikosteroid kullanımı gerekirken, bir olguda steroid olmayan antiinflamatuvar tedaviyle semptomlar geriledi, bu bir hasta dışındaki tüm olgularda kortikosteroid tedaviyle beraber hidroksiklorokin ve/veya metotreksat tedavisi kullanıldı. ESH 3

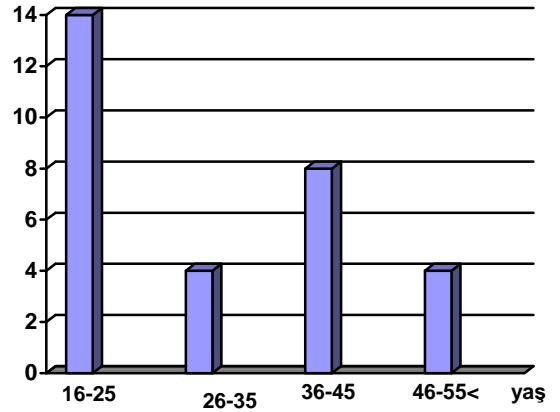
Tablo 1.

Yamaguchi ve ark. Still hastalığı tanı kriterleri

Majör Bulgular	Ateş Artrit veya Artralji Tipik raş Lökositoz (>10000)
Minör Bulgular	Boğaz ağrısı Lenfadenomegali veya Hepatosplenomegali Karaciğer disfonksiyonu RF negatifliği ANA negatifliği

* En az 2 majör olmak üzere 5 kriter gerekli

Tablo 2. Olgularımızın hastalık başlangıcındaki yaş dağılımı



olguda (%10) birden fazla nöks ile seyrederken, 2 olguda da (%6.6) kronik eklem hastalığı gelişti. Bu iki olguda çeşitli dönemlerde siklosporin-A, siklofosfamid, plazmaferez ve intravenöz immünglobulin tedavileri kullanıldı.

Olguların klinik ve laboratuvar bulguları ve literatürdeki diğer serilerle karşılaştırılması Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tartışma

Kısmen nadir görülen bir hastalık olan ESH ile ilgili fazla epidemiyolojik çalışma olmamasına karşılık Genevieve ve ark'ın (7) Batı Fransa'da yaptıkları çalışmada yıllık insidans 0.16/100.000

Tablo 3. Olgularımızın klinik ve laboratuvar verilerinin Genevieve ve Pouchot'un bulgularıyla karşılaştırılması

Semptomlar	% Genevieve ve ark.(7) (n=62)	% Pouchot ve ark.(9) (n=62)	% Bizim olgularımız (n=30)
Ateş >39 C	96.8	100	96.6
Artralji ± Artrit	96.7	100	100
Kutanöz raş	77.4	87	83.3
Splenomegali	22.6	55	40
Lökositoz	96.8	94	73.3
AST-ALT yüksekliği	48.3	76	50
ANA (-)	92	-	96.6
RF (-)	98.4	-	100

olarak bildirilmiştir, Japonya'dan Wakai ve ark. (8) çalışmasında ise erkeklerdeki prevalans 0.73/100.000, bayanlardaki prevalans 1.47/100.000 olarak bildirilmiştir.

Hastalık başlangıcındaki yaş grupları ele alındığında bizim serimizde de Genevieve ve ark'a (7) benzer şekilde 16-25 ve 36-45 yaşları arasında iki pik olduğunu gördük (Tablo 2).

ESH tanısında; hem hastalığın bugün bile yeterince bilinmemesi, hem de diğer hastalıklar özellikle lenfoma, enfeksiyon hastalıkları, granülamatöz hastalıklar ve diğer kollojen doku hastalıkları dışlandıktan sonra tanı konulabilmesi nedeniyle gecikmeler olabilmektedir. Bizim de hastalarımızda semptomların başlangıcından bize başvuru ve tanı konana kadar geçen ortalama süre $4,5 \pm 1,5$ ay olarak saptanmıştır.

ESH'nin kliniğinde en önde gelen bulgu quotidian veya diquotidian olarak adlandırılan aynı gün içinde 39-40 C°'yi bulan ancak normal seviyelere de düşebilen tipik ateştir. Bizim olgularımızın tümünde ateş mevcut olmasına karşılık sadece bir olguda ateş 39°C 'ye ulaşmıyordu. Artrit ve artralji Pouchot ve ark.'ın (9) serisinde olduğu gibi tüm hastalarımızda vardı. Bunun anlamı eklem bulguları olmadan ESH tanısı koymanın çok zor olduğu şeklinde yorumlanabilir. Bir diğer önemli klinik bulgu bazen hastaların dahi farkedemediği gelip geçici maküler veya makülopapüler cilt döküntüleridir. Cilt döküntüsü bizim olgularımızda %84 oranında gözlenirken, Pouchot ve ark. serisinde

%87, Genevieve ve ark. serisinde %77 oranında gözlenmiştir.

Laboratuvar bulgularından akut faz cevabında artış, nötrofil hakimiyetli lökositoz, karaciğer enzimlerinde yükselme, ANA ve RF negatifliği ESH'nin önde gelen bulgularıdır.

Akut faz cevabıyla açıklanamayacak ölçüde yüksek ferritin düzeyleri ESH'nin en önemli laboratuvar bulgularından biri olarak kabul edilmektedir(10). Bizim olgularımızda da %90 oranında hiperferritinemi saptanmış, %56 olguda da 1000 ng/ml gibi çok yüksek düzeylerin üzerinde bulunmuştur. En yüksek ferritin düzeyi polisiklik seyreden bir olguda 128000 ng/ml olarak ölçülmüştür. ESH için oldukça özgün olan bu ferritin yüksekliğinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak isoferritin formunun özellikle glikolize ferritinin ESH'da azaldığını belirten çalışmalar vardır (11,12). Serum ferritin düzeylerini önemli kılan bir diğer nokta hastalığın remisyona girmesiyle ferritin düzeylerinin de düşmesidir. Bu da tedaviye cevabı takip etmekte önemli bir parametre olarak karşımıza çıkar (5,13).

Hastalarımızda dikkat çeken bir diğer özellik 30 hastanın 21'ine, 2000 ve 2001 yılları içinde ESH tanısı konmuş olmasıdır, bunda hastalığın son yıllarda daha iyi tanınmasının yanısıra Fakültemizde Romatoloji Bilim Dalının özellikle son 2-3 yılda daha aktif olarak çalışmaya başlaması ve diğer klinikler özellikle enfeksiyon kliniği ile işbirliğinin artmasının rolü büyüktür.

ESH tedavisinde steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar yanında kortikosteroidler ve diğer bazı immunsupresif ajanlar da kullanılmaktadır (14,15). Bu immunsupresif ajanlar içinde kinin türevleri ve methotreksat ön sıralarda yer almakla birlikte dirençli olgularda siklosporin-A, siklofosfamid, intravenöz immunglobulin ve plazmaferez de kullanılabilir (16,17). Biz steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar ile sadece bir olguda remisyon sağlayabildik. Diğer olgularda kortikosteroid + hidroklorokin ve/veya methotreksat kullanıldı. İki olgumuzda siklosporin-A, siklofosfamid, intravenöz immunglobulin ve plazmaferez tedavileri çeşitli zamanlarda kullanıldı. Hastalarımızın bu kısa dönem takiplerine baktığımızda 3 olguda birden fazla nüks ve 2 olguda kronik artiküler form şeklinde seyretti. Diğer 25 olgu halen remisyonunda takiplerine devam etmektedir.

Sonuç olarak ESH son yıllarda daha iyi tanınmaya başlanan ve bununla bağlantılı olarak daha sık tanı konulabilen inflamatuvar bir hastalıktır. Diğer hastalıklar gözden geçirildikten sonra bir dışlama tanısı olmasına karşılık oldukça tipik ateş trasesi, çok yüksek ferritin düzeyleri ESH için oldukça özgün bulgular olarak ta kabul edilebilir. Bu nedenlerle malign hastalıklar özellikle lenfoma, septisemi, granülatöz hastalıklar, diğer kollojen doku hastalıklarının ayırıcı tanısı yapılırken mutlaka ESH'da akla getirilmelidir. Komplikasyon olarak amiloidoz gelişebileceği de unutulmamalıdır (18,19).

KAYNAKLAR

1. İnal V. Erişkin Still Hastalığı. In: Gümüşiş G. Doğanavşargil E, eds. Klinik Romatoloji 1999; 281-5.
2. Still GF. On a form of joint disease in children. Med Chir Trans 1897; 80:47-9 (Reprinted from 1).
3. By Waters EGL. Still disease in adult. Ann Rheum Dis. 1971; 30: 121-33.
4. Cush JJ, Medsger TA, Christy WC et al. Adult-onset Still's disease, clinical course and outcome. Arthritis Rheum 1987; 30:186-94.
5. Schwarz- Eywill M, Heiling B, Baver H, Breitbart A, Pezzutto A. Evaluation of serum ferritin as a marker for

Adult Still's disease activity Ann Rheum Dis 1992; 51(5): 683-5.

6. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease J Rheumatol 1992 ; 19: 424-30.
7. Genevieve MJ, Billaud E, Barrier JH, Pennec YL, Masson C, Renou P, Prost A. Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in West France. Ann Rheum Dis 1995; 54: 587-90.
8. Wakai K, Ohta A, Tamokoshi A et al. Estimated prevalence and incidence of adult Still's disease: findings by a nationwide epidemiological survey in Japan J Epidemiol. 1997; 7(4): 221-5.
9. Pouchot J, Sampalis J, Beaudet F et al. Adult Still's disease : manifestations, disease course and outcome in 62 patients. Medicine 1991; 70: 118-36.
10. Oca T, Higashi S, Suzuki H et al. Increased serum ferritin levels in adult Still's disease . Lancet 1987; 1: 262-3.
11. Vignes S, LeMoel G, Fautrel B et al: Percentage of glycosylated serum ferritin remains low throughout the course of adult onset Still's disease Ann Rheum Dis. 2000; 59(5): 347-50.
12. VanReeth C, LeMoel G, Lasne Y et al. Serum ferritin and isoferritins are tools for diagnosis of active adult Still's disease J Rheumatol 1994; 21(5) 890-5.
13. Moutecucco C, Laparali R, Invernizzi R. Iron status in Still's disease Lancet 1995; 345 (8941): 58-9.
14. Larson EB. Adult Still's disease. Evaluation of a clinical syndrome and diagnosis, treatment and follow-up of 17 patients. Medicine 1984; 63(2): 82-91.
15. Aydınтуğ AO, D' Cruz D, Cervera R et al. Low dose methotrexate treatment in adult Still's disease J Rheumatol 1992; 19: 431-5.
16. Marchesoni A, Cerevolto GP, Battafarano N et al. Cyclosporine- A treatment in adult onset Still's disease. J Rheumatol 1997; 24(8): 1582-87.
17. Vignes, Wechsler B, Amauro Z et al. Intravenous Immunglobulin in adult Still's disease refractory to non steroid antiinflammatory drugs. Clin Exp Rheumatol 1998; 16(3): 295-8.
18. Rivera F, Gil CM, Gil MT et al. Vascular renal AA amyloidosis in adult Still's disease. Nephrol Dial Transplant 1997; 12(8): 1714-16.
19. Ishii T, Sasaki T, Muryoi T et al. Systemic amyloidosis in a patient with adult onset Still's disease. Intern Med 1993; 32(1) :50-2.

Yazışma Adresi: Dr. Ediz DALKILIÇ
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Romatoloji BD
16059, Görükle, BURSA
idalkilic@ixir.com