

# Borrelia garinii'nin Tetiklediği Erişkin Still Hastalığı Olgusu

Suat Ali Doğan<sup>1</sup>, Süleyman Durmaz<sup>2</sup>, Orhan Yıldız<sup>1</sup>, Gökhan Metan<sup>1</sup>, Selma Gökahmetoğlu<sup>2</sup>, Salih Özgöçmen<sup>3</sup>, Murat Karauz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

<sup>2</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

<sup>3</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Kayseri

Bu çalışma 15. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi'nde (KLİMLK) poster olarak sunulmuştur.

Eur J Basic Med Sci 2014;4(3): 95-99

Received: 21-04-2015

Accepted: 02-06-2015

**Correspondence (Yazışma Adresi):**

Uzm. Dr. Süleyman Durmaz

Konya Numune Hastanesi,

Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Tlf: 0332 221 55 00 - 3022

E-posta: dr\_suleyman111@hotmail.com

**A Case of Adult Still's Disease Trigger by Borrelia garinii**

## ABSTRACT

Adult Still's disease is a systemic inflammatory disease that is characterized by fever, rash, arthralgia and arthritis and its etiology and pathogenesis is unknown. The disease has no pathognomonic laboratory or histopathological finding. Diagnosis is made on the basis of clinical findings. The most important laboratory findings of disease are; hyperfibrinemia, leukocytosis, antinuclear antibodies and negative rheumatoid factor. The diagnosis is difficult. in the first weeks of disease due to unclear clinical apparent. Therefore patients, may present with fever of unknown origin. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, aspirin, corticosteroids and immunomodulatory drugs are used in the treatment. In this case report we aimed to present a adult Still's Disease that is induced by Lyme disease while the follow-up with the diagnosis of cause of fever of unknown origin.

**Key Words:** Borrelia garinii, Adult still's disease, Fever of unknown origin

## ÖZET

Erişkin Still hastalığı; etyolojisi ve patogenezi bilinmeyen, ateş, döküntü, artralji ve artrit bulgularıyla karakterize sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın patognomonik laboratuvar veya histopatolojik bulgusu yoktur; tanı klinik bulgularla konulmaktadır. Hastalığın en önemli laboratuvar bulguları; hiperferritinemi, lökositoz, antinükleer antikor ve romatoid faktör negatifliğidir. Hastalığın klinik tablosunun belirginleşmediği ilk haftalarda tanı koymak güçtür. Bu nedenle, olgular nedeni bilinmeyen ateş tablosuyla karşımıza çıkabilir. Tedavisinde nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, aspirin, kortikosteroid ve immünomodülatör ilaçlar kullanılır. Bu yazıda, nedeni bilinmeyen ateş tanısı ile takip edilirken Borrelia garinii'nin etken olduğu Lyme hastalığının tetiklediği Erişkin Still Hastalığı olgusu sunulması amaçlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Borrelia garinii, Erişkin Still Hastalığı, Nedeni Bilinmeyen Ateş

## GİRİŞ

Erişkin Still Hastalığı (ESH), ilk kez 1971'de Bywaters tarafından bildirilmiştir. Etyolojisi ve patogenezi kesin bilinmemesine rağmen bi-linmeyen, ateş, döküntü ve eklem bulgularıyla karakterize sis-temik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık 15-25 ve 36-46 yaşları arasında olmak üzere iki pik yapar. Ortalama görülme yaşı otuzdur. Hastalığın cinsiyet dağılımı kadınlarda %51, erkeklerde %49 olarak bildirilmiştir (1).

ESH'nin etyolojisi tam bilinmemekle beraber etyolojisinde en çok enfeksiyonlar suçlanmıştır. Bu etkenler içinde kızamıkçık, ekovirus 7, kabakulak, Ebstein-Barr virusu, sitomegalovirus, parainfluenza ve parvovirus, bakterilerden ise; Yersinia enterocolitica Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Brucella abortus ve Borrelia burgdorferi suçlanmıştır. Ayrıca genetik faktörlerin de önemli olabileceği ileri sürülmüştür. Farklı çalışmalarda, HLA-B17, B18, B35, DR2 ve DR4'ün bu hastalıkla belirgin birlikteliği tespit edilmiştir (1,2).

Bu olguda Borrelia garinii'nin etken olduğu Lyme hastalığının tetiklediği erişkin still hastalığı olgusu sunulması amaçlanmıştır.

## OLGU

Bir hafta önce ateş, boğaz ağrısı ve halsizlik şikayeti ile özel bir hastaneye başvuran 23 yaşındaki erkek hastaya oral antibiyotik tedavisi başlanmıştır. Şikayetlerinde düzelme olmaması, şiddetli kas ve eklem ağrılarının da

başlaması nedeni ile polikliniğimize başvurdu. Hastanın fizik muayenesinde ateş 38.9°C, orofarinks hiperemik, el bileği ve diz eklemlerinde hareket kısıtlılığı ve her iki alt ekstremitede 1-2/5 kuvvet kaybı olup diğer fizik muayene bulguları normaldi. Laboratuvar değerleri; Hb: 13,9 gr/dl, lökosit: 16700 /mm<sup>3</sup> (%80 parçalı), trombosit: 351000 /mm<sup>3</sup>, eritosit sedimentasyon hızı (ESR): 70 mm/saat, C reaktif protein (CRP): 92, SGOT: 23 U/L, SGPT: 52 U/L ve total protein/albumin: 7,9/3,9 mg/dl olan hasta nedeni bilinmeyen ateş (NBA) araştırılmak üzere enfeksiyon hastalıkları servisine yatırıldı. Hastadan etyolojiye yönelik yapılan tetkiklerinde brusella aglütinasyon testi, PPD testi, EBV IgM, CMV IgM, HSV tip 1-2 IgM, Rubella IgM, kollagen doku markırları ve otoantikörleri negatif olarak saptandı. Hastanın ekokardiyografi, akciğer grafisi normaldi. Öyküsünde şüpheli cinsel teması olan hastanın primer hepatit markırları, Anti-HIV, HIV RNA, VDRL ve TPHA testleri de negatif olarak saptandı. Laboratuvar takiplerinde anemisi, lökositozu, ESR ve CRP yüksekliği devam eden hastadan demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, vitamin B-12, folik asit değerlerinin tespiti için gönderilen kanda ferritin değeri 586 ng/ml olan hastanın diğer değerleri normal olarak raporlandı. Hematoloji bölümü tarafından değerlendirilen hastaya kemik iliği aspirasyonu yapıldı. Patolojik ve hematolojik açıdan incelenen kemik iliğinde bir patolojiye rastlanmadı. Laboratuvar takiplerinde karaciğer fonksiyon testleri yükselen, albumin değerleri düşen hastaya karaciğer biyopsisi yapıldı ve normal olarak bulundu. Anti-borrelia Ig-M: 33 (N:0-20) olarak bulunan hastada; ateş, eklem ağrıları, hiperferritinemi, lökositoz, anti-nükleer antikor (ANA) ve romatoid faktör (RF) negatifliği

Tablo 1. Tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri.

Tarih	Hb gr/dL	WBC /mm <sup>3</sup>	Plt /mm <sup>3</sup>	ESR mm/sa	CRP mg/dL	Prokalsitonin mg/dL	T.protein/Albumin mg/dL	AST/ALT U/mL	LDH U/mL
24.02	13,9	16700	351000	92	70	-	7,9/3,9	23/52	254
01.03	12,4	18040	355000	91	169	0,17	6,9/3,3	130/202	503
05.03	12,8	19140	490000	29	189	-	6,4/3	46/213	187
12.03	11,7	20500	520000	114	198	0,35	7,1/2,9	59/334	313
25.03	10,9	28020	536000	115	181	-	6,5/2,5	56/177	295
30.03*	9,8	17710	424000	120	124	0,06	-	-	-
05.04	12	25910	632000	45	70,7	-	7,1/3,5	55/175	613
15.04	13,3	24910	279000	29	32	-	7,4/3,8	55/135	-
26.04	14	14230	338000	13	20	-	7,4/4,1	18/43	415

\*Steroid tedavisi başladıktan sonraki laboratuvar değerleri

**Tablo 2. Fautrel kriterleri**

Major kriterler	Minör kriterler
Ateş > 39 °C	Makulopapuler döküntü
Artralji	Lökositöz >10.000 mm <sup>3</sup>
Transient eritematoz raş	
Faranjit(boğaz ağrısı)	
PMNL>%80	
Glikolize ferritin <%20	

\*4 veya daha fazla major kriter veya 3 major + 2 minör kriter olması

olması nedeniyle enfeksiyonun tetiklediği seronegatif kollagen doku hastalığı açısından Romatoloji Bölümüne konsülte edildi. Erişkin still hastalığı düşünülerek steroid tedavisi başlanması önerildi. Hastanın takiplerinde lumbosakral bölgede pigmentasyon gösteren maküler tarzda eritematöz cilt lezyonları oluştu. Hastaya ESH'na yönelik olarak 40 mg steroid ve Lyme hastalığı tanısı ile doksisiklin 2x100 /gün başlandı. Tedavi başlanmadan önce gönderilen kontrol Anti-Borrelia Ig-M: 52 olarak geldi. Borrelia için doğrulama testi olan Western Blood yöntemi ile tiplendirilmesi yapıldı ve Borrelia garinii olarak tespit edildi. Hastaya Borrelia garinii'nin etken olduğu Lyme hastalığının tetiklediği ESH tanısı kondu. Tedavi sırasında ateşleri düştü, şikayetlerinde belirgin azalma, laboratuvar değerlerinde düzelme gözlemlendi (Tablo 1). Doksisiklin tedavisi 3 haftaya, steroid tedavisi azaltılarak 4 haftaya tamamlanan hasta şifa taburcu edildi.

## TARTIŞMA

Erişkin still hastalığı (ESH), etyolojisi ve patogenezi bilinmeyen ateş, döküntü ve eklem bulgularıyla karakterize sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Tanı daha çok klinik ve laboratuvar bulguların korelasyonu ile konulmaktadır. Bazen hastalığın tek bulgusu ateş olup, olgular NBA tablosuyla karşımıza çıkar. Yapılan çalışmalarda NBA nedenleri arasında enfeksiyonlar ilk sırada karşımıza çıkmaktadır. Kollajen vasküler hastalıklar ve neoplazmlar diğer sık nedenler olarak tespit edilmektedir. Kollajen doku hastalıkları arasında en sık neden ESH'dir. ESH görülme sıklığı milyonda 1-10 arasındadır (1-3).

ESH tanısı klinik ve laboratuvar bulgularının kombinasyonu ile diğer hastalıkların dışlanmasına dayanır. Çünkü ESH'nin

en önemli semptomları olan ateş, artralji ve 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 serisinde olduğu gibi bizim hastamızda da vardı (2).

Artrit; mono, oligo veya poliartriküler bir başlangıç gösterir. Başlangıçta, akut romatizmal ateşi düşündürecek şekilde gezici olabilir 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. Bizim hastamızda da daha çok küçük eklemlerde oligoartriküler tutulum tarzda eklem tutulumları vardı (4).

Akut faz cevabında artış, nötrofil hâkimiyeti olan lökositöz, ANA ve RF negatifliği ESH'nin en önemli laboratuvar bulgularındandır. Lenfadenopati (genellikle servikal bölgede büyümüş ve hafifçe hassas) ve splenomegali hastaların yaklaşık yarısında görülür. Bizim vakamızda da benzer laboratuvar ve klinik bulgular mevcuttu. ESH için spesifik tanı testi yoktur. Tanı şüpheli klinik ve laboratuvar bulgularının varlığına dayanır. Ancak benzer semptomlara, bulgulara ve laboratuvar test anormalliklerine sahip enfeksiyon hastalıklarının, vaskülitlerin, özellikle lenfoma gibi malignitelerin ve diğer romatolojik hastalıklarının dışlanması açısından dikkatli olunmalıdır (2,4).

Türkiye'den yapılmış Mert ve ark. (5) bir çalışmada ise; 1984-2001 yılları arasında NBA tanısı almış 130 hasta geriye dönük, Cush kriterlerine göre tekrar incelendiğinde; 36'sında kollajen vasküler hastalık ve bununda 20 sinde ESH tespit etmişlerdir (6)

Tanıda birçok kriter önerilmiş olmasına karşın en kabul göreni 1992 yılında Yamaguchi (7) ve en son olarak 2002 yılındaki Fautrel kriterleridir (8). Bizim olgumuzda Fautrel kriterleri kullanarak ESH tanısını kondu (Tablo 2). Olgumuzda majör ve minör kriterlerin tamamı vardı.

Akut faz cevabıyla açıklanamayacak kadar yüksek ferritin düzeyleri ESH'nin en önemli laboratuvar bulgularından biri olarak kabul edilmektedir. Hiperferritinemi, ESH tanısında %67-80 duyarlılığa ve %36-46 özgüllüğe sahip olan akut faz proteindir. Serum ferritin seviyeleri hastalık aktivitesini göstermezler. Ancak, hastalığın remisyona

girmesiyle ferritin düzeylerindeki düşme tedaviye cevabı takip etmekte önemli bir parametredir (9). Bizim olgumuzda tedavi öncesi ferritin düzeyi normal sınırdan belirgin yüksekti.

ESH için tipik bulgulardan biri olan ESH raşı, sarımsı-pembe renkte, ateşle birlikte görülen, çoğunlukla gövde ve ekstremitelerin ekstansör yüzünde maküler veya makülopapüller erüpsiyon şeklinde bir döküntüdür. Raş, genellikle ateş sırasında görülür ve ateşin düşmesi ile kendiliğinden geçebilir. Bizim olgumuzda yatışının 3.haftasında lumbosakral bölgede hafif pigmentasyon gösteren maküler tarzda eritematöz cilt lezyonları oluştu.

Yüksek eritrosit sedimentasyon hızı tüm hastalarda görülür. Tipik olarak 15.000/mm<sup>3</sup>'ü aşan lökositöz 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 (10). Bizim hastamızda da tedavi öncesi ve sonrası bu laboratuvar bulguları mevcuttu.

ESH'lı hastaların %75'inde serum aminotransferaz ve laktat dehidrogenaz yükselmesi görülür. Minimal enzim yükselmesinden fulminan hepatik nekroza kadar gidebilen karaciğer bulguları gözlenir ve bu non-spesifiktir. ESH'lı hastaların %75'inde serum albumin düzeyi depresedir (11). Bizim hastamızda da serum aminotransferaz ve laktat dehidrogenaz değerleri yüksek, albumin düzeyleride düşüktü. Ayrıca enfeksiyon ve non-enfeksiyon orjinli ESH ayrımında prokalsitoninin tanısal değeri araştırılan bir çalışmada; enfeksiyon orjinli ESH olanlarda prokalsitonin 1,4 ng/ml ve üzeri olarak tespit etmişler, non-enfeksiyöz ESH'da ise 0,5-1,4 arasında tespit edilmiş ve 1,4 ten yüksek tespit etmemişler (12). Bizim hastamızdaki prokalsitonin değerleri enfeksiyon orjinli ESH ile uyumlu oldu.

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.

Tedavi protokolüne hastalığı ciddiyeti ve organ tutulumuna göre karar verilmelidir. Tercihler; NSAİİ'lar, 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. Salisilatlar hastaların üçte birinden azında etkisizdir. NSAİİ'lar 20 yılı aşkın süredir kullanılmıştır

ve ESH'lı hastaların %60'ında etkili olmuştur. NSAİİ'ların içinde indometazin (100-200 mg/gün) en etkilisidir. Aspirin veya NSAİİ, hastalığın remisyonunu takiben 1-3 ay daha sürdürülmelidir (1).

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. Hastamızın tedavisinde 48 mg/gün steroid tedavisi başlanıp haftalık olarak doz azaltılarak dördüncü hafta sonunda kesilmiştir.

Sonuç olarak, ateş, enfeksiyon hastalıklarının önemli bir bulgusu olmakla birlikte enfeksiyon dışı durumlarda da görülebilir. Bu nedenle NBA olgularında etyoloji araştırılırken, ateşin enfeksiyon dışı durumlarda da gözlenebileceği unutulmamalıdır. NBA nedeniyle takip edilen olgularda ateşe eşlik eden döküntü, eklem ağrısı, ESR yüksekliği, hiperferritinemi ve lökositöz varlığında ESH ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Şendur F, Gürer G, Aydeniz A. Erişkin Still Hastalığı. *Romatizma* 2004;19(1):73-9.
2. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(5): 564-72.
3. Affleck AG, Littlewood SM. Adult-onset Still's disease with atypical cutaneous features. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2005;19:360-3.
4. Evensen KJ, Nossent HC. Epidemiology and outcome of adult-onset Still's disease in Northern Norway. *Scand J Rheumatol* 2006;35:48-51.
5. Tabak F, Mert A, Celik AD et al. Fever of unknown origin in Turkey. *Infection* 2003;31(6):417-20.
6. Cush JJ, Medsger TA, Christy WC, et al. Adult-onset Still's disease. *Clinical course and outcome. Arthritis Rheum* 1997;30(2):186-94
7. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T: Preliminary criteria for classification of adult Still' disease. *J Rheumatol* 1992; 19:424-30.
8. Fautrel B, Zing E, Golmard JL, et al: Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease. *Medicine* 2002;81(3):194-200.
9. Yılmaz GR, Bulut C, Kaymaz Yılmaz D, et al. Nedeni bilinmeyen ateş tanısıyla takip edilen bir olgu nedeniyle erişkin Still hastalığı. *Flora* 2007;12:58-61.
10. Fautrel B. Adult-onset Still disease. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2008;22(5):773-92.

11. *Esdaile JM, Tannenbaum H, Hawkins D. Adult Still's disease. Am J Med 1980;68:825-30.*
12. *Chen DY, Chen YM, Ho WL, Chen HH, Shen GH, Lon JL. Diagnostic value of procalcitonin for differentiation between bacterial infection and non-infectious inflammation in febrile patients with active adult-onset still's disease. Ann Rheum Dis 2009 Jun;68(6):1074-5.*