

GEÇ TANI ALAN NEDENİ BİLİNMEYEN BİR ATEŞ OLGUSU

A CASE OF FEVER OF UNKNOWN ORIGIN LATE DIAGNOSED

Oğuz Reşat SİPAHI¹ Serpil OĞUZ¹ Şebnem ÇALIK¹ Güney KARAKARTAL¹
Çağrı BÜKE¹ Murat TOMBULOĞLU²

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

¹ Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

² İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Anahtar Sözcükler: Nedeni bilinmeyen ateş, kemik iliği biyopsisi, non-Hodgkin lenfoma, tanı

Keywords: Fever of unknown origin, bone marrow biopsy, non-Hodgkin lymphoma, diagnosis

Geliş: 24 Şubat 2005

Kabul: 15 Mart 2005

ÖZET

Tüm tanınal girişimlere rağmen nedeni bilinmeyen ateş (NBA) olgularının %7-14'ünde ateşin nedeni bulunamamaktadır. Birçok çalışmada bu olguların prognozunun iyi olduğu bildirilmektedir. Bu yazıda, uzun süreli ateşinin (16 ay) nedeni bulunamayan ve ancak üçüncü kemik iliği biyopsisinde non-Hodgkin lenfoma tanısı alan 70 yaşında erkek hasta sunulmuştur. Tekrarlayan kemik iliği biyopsi örneklerinin incelenmesinin NBA'lı olgularda lenfoma tanısını koymada yardımcı olabileceği sonucuna varılmıştır.

SUMMARY

The cause of fever of unknown origin (FUO) cannot be determined in 7-14% of patients with fever despite all available diagnostic interventions. It has been reported that long term prognosis of this patient group is good. This is a report on a case of non-Hodgkin lymphoma diagnosed following third bone marrow biopsy, 16 months after his admission. It is concluded that the examination of repeated bone marrow biopsy specimens can lead to the diagnosis of non-Hodgkin lymphoma in patients with FUO.

GİRİŞ

Klasik nedeni bilinmeyen ateş (NBA) nedenlerini başta infeksiyonlar olmak üzere maligniteler ve kollajen vasküler hastalıklar oluşturmaktadır. Ancak tüm incelemelere rağmen olguların %7-14'ünde ateşin nedeni ortaya konulamamaktadır (1-8). Bu konuda Türkiye'den yapılan bildirilerde de klasik NBA'da tanı konulamayan olguların oranı %7-14 arasında olduğu belirtilmektedir (2-4).

Burada ateş yakınması başladıktan 16 ay sonra non-Hodgkin lenfoma tanısı alan bir olgu irdelenmek istenmiştir.

OLGU

Yetmiş yaşında emekli erkek hasta. Geceleri 38 °C'nin üzerine çıkıp gün içinde normale inen ateş, kilo kaybı ve

özellikle ateşli dönemde ortaya çıkan davranış değişikliği yakınmaları var. Öyküsünde altı aydan beri ateş yüksekliğinin olduğunu, son günlerde buna davranış değişikliğinin ve bilinç bozukluğunun da eklendiğini belirtiyor. Aradan geçen zaman içerisinde altı kiloya yakın kilo kaybettiğini söylediği olgu inceleme ve tedavi amacıyla yatırıldı. Öz ve soy geçmişinde 54 paket/yıl sigara öyküsü ile kolesistektomi ve inguinal herni-operasyonu öyküsü vardı.

Fizik bakıda arteriyel kan basıncı 90/60 mmHg, nabızı 90/dk, solunum sayısı 16/dk idi. Aksiller ve inguinal bölgede 15x25 mm boyutlarında ağrısız, hareketli, lastik kıvamda lenfadenopati (LAP) saptandı. Solunum sistemi muayenesi normal olarak değerlendirildi. Kalp oskültasyonunda mitral odakta ikinci dereceden sistolik üfürüm saptandı. Karın serbest idi, karaciğer ve dalak palpe edilemedi. Traube alanı açık olarak değerlendirildi.

Rutin laboratuvar incelemesinde (Tablo 1) lökositoz ($13.200/\text{mm}^3$), hemoglobin düşüklüğü (9.4 g/dl), eritrosit sedimentasyon hızında (60 mm/saat) artış, laktik dehidrogenaz (LDH) (821 U/L) ve C-reaktif protein (4.84 mg/dl) yüksekliği dışında bir özellik saptanmadı. Posterior-anterior akciğer grafisi normal idi.

Özgül laboratuvar incelemelerinde; ateşli dönemde birkaç kez tekrarlanan kan kültürlerinde üreme olmadı. Ayrıca idrar ve sonradan prodüktif öksürük döneminde alınan balgam kültürlerinde de üreme saptanmadı. Gruber Widal, brucella aglütinasyon testleri, toksoplazma ve layışmanyaz serolojileri ile viral hepatit, human immunodeficiency virus (HIV), sitomegalovirus (CMV) ve Epstein Barr Virus (EBV) serolojileri olumsuz bulundu.

Romatoit faktör, anti-nükleer antikor, anti-sitoplamik antikor, anti-düz kas antikor, anti-Sjögren Sendrom A ve B antikorları, anti-karaciğer böbrek mikrozomları 1 antikor (LKM 1), tümör belirleyicileri, tiroit fonksiyon testleri normal değerlerinde idi. Transtorasik ekokardiyografide endokarditi düşündürecek bir bulguya rastlanmadı. Servikal bölgeden yapılan lenf düğümü biyopsisi reaktif hiperplazi olarak yorumlandı. Bunun üzerine çekilen tüm vücut bilgisayarlı tomografide (BT) mediastinal ve abdominal lenfadenopatiler saptandı. Yapılan kemik iliği biyopsisi normosellüler olarak değerlendirildi.

Mediastinal girişimin riskli olması ve abdominal girişimi de hastanın kabul etmemesi üzerine aksillar bölgedeki iki tane lenf düğümünden alınan biyopsileri de reaktif hiperplazi lehine yorumlandı.

Nonspesifik antimikrobiyal tedaviye (amoksisilin/klavulanat 3×1000 mg tb 25 gün) yanıt alınmaması üzerine hematoloji ve romatoloji konsültasyonları sonucu olguya kortikosteroid (50 mg/gün prednizolon 25 gün) başlandı. Ateş yüksekliği devam eden olguda hemoglobin düzeyinde düşme (hemoglobim: 7 gr/dl) saptanması üzerine tekrar yapılan kemik iliği yayma ve biyopsi incelemeleri normosellüler olarak yorumlandı. Üst ve alt gastro-intestinal sistem endoskopileri normal olarak değerlendirildi. Pürifiye protein derivesi (PPD) 15 mm olarak saptanan olguda lenf düğümü biyopsi örneklerinde tüberkülozu düşündürecek histopatolojik bulgu olmamasına, akciğer grafisi normal olmasına karşın PPD testi değeri sınırdan kabul edilerek olgudan kan, idrar, balgam örnekleri alındıktan sonra dördüncü anti-tüberküloz tedaviye başlandı. Tedavinin üçüncü haftasında ateş yüksekliğinin devam etmesi üzerine bu tedavi sonlandırıldı. Alınan örneklerde asidorezistan basil olumsuzdu ve mikobakteriyolojik kültürlerde üreme saptanmadı.

Dördüncü ayda tekrarlanan tüm vücut BT'de mediastende ve karında, LAP'ların boyutlarında artış olmadığı görüldü. Altı ay sonra üçüncü kez çekilen tüm vücut BT' sinde sol akciğer alt lop bronşunu tama yakın tıkayan hiler kitlesel lezyon, her iki akciğerde metastatik doğada olabilecek çok sayıda nodül ve paratrakeal LAP saptanması üzerine istenen göğüs hastalıkları konsültasyonunda olası tanı akciğer kanseri olarak düşünüldü. Genel durum bozukluğu nedeniyle hastaya kemoterapi yapılamamasına karar verildi. Bu nedenle ek invazif tanısız girişim planlanmadı. Omuzundaki ağrılar nedeniyle fizik tedavi programına alınan hastada bu süre içerisinde, Hb düzeyi yine düştü (hemoglobin: 6.2 g/dl). Bu dönemde periferik yaymada, %20 oranında atipik hücre saptanması üzerine kemik iliği biyopsisi yeniden istendi ve "lenfoma infiltrasyonu, non-Hodgkin lenfoma (NHL) olarak yorumlandı. Genel durumu ileri derecede bozulan hastaya iç hastalıkları hematoloji bölümünde tolere edemeyeceği gerekçesiyle kemoterapi verilmedi ve hasta iki ay içerisinde kaybedildi. Ailesinin kabul etmemesi nedeniyle otopsi uygulanmadı.

Tablo 1. Hastanın kliniğe ilk başvuru anındaki başlıca laboratuvar bulguları

İnceleme	Değer	Normal değer aralığı
Lökosit	8000	4500-11000
Trombosit	151000	150000-450000/mm ³
Alkalin fosfataz	171 U/L	150-250 U/L
GGT	21 U/L	11-50 U/L
SGOT	27 U/L	5-35 U/L
SGPT	20 U/L	5-40 U/L
Total bilirübin	0.40 mg/dl	0.1-1
Direk bilirübin	0.25 mg/dl	0-0.25
Açlık glikoz	83 mg/dl	<110
Kreatin	0.71 mg/dl	
Üre	34 mg/dl	10-50 mg/dl
Dışkıda gizli kan	olumsuz	olumsuz
Rutin idrar	Lökosit yok, nitrit olumsuz	

TARTIŞMA

Nedeni bilinmeyen ateş 1961'de Petersdorf ve Beeson (5) tarafından üç haftadan fazla süren ve bu süre içinde çeşitli defalar 38.3 °C'nin üzerinde seyreden ve bir hafta süreli hastane içi incelemeye karşın nedeni bulunamayan ateş olarak tanımlanmıştır. Hasta bu kriterlere göre nedeni bilinmeyen ateş olgusu olarak kabul edilmiştir. Nedeni bilinmeyen ateşin çok çeşitli nedenleri bulunmak-

tadır (6). Türkiye'den yayınlanan çeşitli nedeni bilinmeyen ateş serilerinde ateşin en sık nedeninin infeksiyonlar olduğu görülmekte (%34-58.6), bunu sırasıyla kollajen doku hastalıkları (%18.3-23) ve neoplazmlar (%11-19) izlemektedir (2-4). Neoplazmlar içerisinde en sık lenfomalar görülmektedir (2-4). Nedeni bilinmeyen ateş olgularının %7-14'ünde ise ateşin nedeni bulunamamaktadır. Bir sene içinde ateşin nedeni bulunamayan olgularda prognoz oldukça iyi olduğu ve bu hastaların çoğunda (%51-100) ateşin kendiliğinden düştüğü, buna karşılık, olguların yalnızca %0-30'unda devam ettiği belirtilmektedir (6). Sunulan olguda ateşin nedeni ilk başlangıçtan 16 ay sonra bulunabilmiş ve hasta tanı aldıktan yaklaşık iki ay sonra kaybedilmiştir.

Nedeni bilinmeyen ateş olarak kabul edilmesi için bir olguda yapılması gereken incelemelerin ne olması gerektiği konusunda tartışmalar sürmektedir. Knockaert ve ark. (7) hastanın NBA olgusu olarak kabul edilmesi için yapılması gerekenleri; kapsamlı öykü ve fizik muayene, rutin idrar incelemesi, P-A akciğer grafisi, akciğer veya abdominal BT; sedimentasyon hızı, CRP, elektrolitler, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, kreatinin fosfokinaz, laktik dehidrogenaz, kan ve idrar kültürleri, abdominal USG, ANA, ANCA, RF, tüberkülin deri testi, eko-kardiyografi, yerel hastalıklara ait serolojik testler, CMV, EBV ve HIV serolojisi olarak belirtmişlerdir.

Mourad ve ark. (6), NBA olgularında tanıya faydası olan girişimleri kanıta dayalı tıp kriterlerine göre inceledikleri sistematik analizde; abdominal BT'yi, teknesyumlu sintigrafileri, karaciğer biyopsisini, Duke kriterlerinin sorgulanmasını, alt ekstremitte Doppler uygulamasını, temporal arter biyopsisini yeterli kanıta sahip olup uygulanması önerilen girişimler olarak belirtmişlerdir.

Sunulan olguda tüm bu incelemelere karşın ateş nedeni ortaya konulamamıştır. Bu hastada üç kez lenf düğümü biyopsisi yapılmış, ancak non-Hodgkin lenfoma tanısı üçüncü kez tekrarlanan kemik iliği biyopsisinden sonra konabilmiştir. Literatürde tekrarlayan kemik iliği biyopsilerinin yararı üzerine sistematik bir çalışma yoktur. Buna karşılık, birkaç olgu sunumunda tanı konulmasında yararlı bulunduğu belirtilmiştir. Goldscmidt ve ark. (9) hemofagositoz sendromlu bir hastada etyolojik nedeni arar-

ken dördüncü kemik iliği biyopsisinde akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısı koyduklarını bildirmişlerdir. Bu olguda biyopsinin dört kez tekrarlanması nedeniyle hemofagositoz sendromlu hastalarda %57'ye kadar çıkabilen oranlarda görülebilen olası bir hematolojik maligniteyi atlamamak olduğu, iki ve üçüncü biyopsilerde flovisitometri ile klonal abnormalite saptandığı dördüncüde morfolojik olarak ALL tanısı konduğu belirtilmiştir. Mortensen ve Lindberg (10). ilk kemik iliği biyopsisi normal olarak değerlendirilen bir hastada lökosit sintigrafisinde kemiklerde tutulum olmaması üzerine tekrarladıkları kemik iliği biyopsisinde Hodgkin lenfoma tanısı koymuşlardır. Sunulan olguda lökosit sintigrafisinde bir patoloji saptanmamıştır. Hastaya üç kez kemik iliği, üç kez de lenf düğümü biyopsisi yapılmış, non-Hodgkin lenfoma tanısı ancak üçüncü kemik iliği biyopsisinde konulabilmiştir. Olguda preparatlar geriye dönük olarak incelendiğinde daha önceden yapılan yorumlarda bir hata olmadığı sonucuna varılmıştır. Lenf nodu biyopsisi non-Hodgkin lenfoma tanısında yetersiz kalabilir, lenf düğümü biyopsisi NHL açısından olumsuz olup kemik iliği tutulumu saptanabilen olgular bildirilmiştir (11). Seewann (12) daha önceden hiç tedavi görmemiş 216 non-Hodgkin lenfoma olgusunda kemik iliği infiltrasyonu oranı %56 olarak bildirmiştir. Hastanın lenfoma tanısının gecikmesine mediastinal girişime izin vermemesi ya da ilk kemik iliği ve iki lenf nodu biyopsisinin ardındaki dönemde ampirik olarak başlanan kortikosteroid tedavisi neden olmuş olabilir. Bilateral olarak alınan kemik iliği biyopsisi lenfoma tanısında tanısal verimi artırabilmektedir (13). Olguda her üç biyopsi de tek taraflı olarak yapılmıştır. Non-Hodgkin lenfomalı olgularda kemik iliği biyopsisi ile elde edilen materyal üzerinde yapılacak flovisitometrik incelemelerin biyopsi materyalinin histolojik olarak incelenmesiyle tanı konulamayan olgularda tanıya yardımcı olabileceği bildirilmiştir (14). Olgumuzda flovisitometrik yöntemler kullanılamamıştır.

Sonuç olarak, bu olgu NBA nedeninin aydınlatılmasında tekrarlayan klinik ve laboratuvar incelemelerinin önemini göstermiştir. Özellikle tekrarlayan kemik iliği biyopsi örneklerinin incelenmesinin NBA'lı olgularda lenfoma tanısını koymada yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin – reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis* 1991; 11: 35-51.
2. Pehlivan M, Biberoglu K, Tahran O, Kundak I, Özcan MA. Nedeni bilinmeyen ateş: 62 olgu bildirisi. *Flora* 1998; 3: 113-9.
3. Saltoglu N, Tasova Y, Midikli D, Aksu HS, Sanli A, Dunder IH. Fever of unknown origin in Turkey: evaluation of 87 cases during a nine-year-period of study. *J Infect* 2004; 48: 81-5.
4. Tabak F, Mert A, Celik AD ve ark. Fever of unknown origin in Turkey. *Infection* 2003; 31: 417-20.
5. Petersdorf RB, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine* 1961; 40: 1-30.
6. Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 2003; 163: 545-51.
7. Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. *J Int Med* 2003; 253: 265-275.
8. Ergonul O, Willke A, Azap A, Tekeli E. Revised definition of 'fever of unknown origin': limitations and opportunities. *J Infect* 2005; 50: 1-5.
9. Goldschmidt N, Gural A, Kornberg A, Spectre G, Shopen A, Paltiel O. Prolonged fever of unknown origin and hemophagocytosis evolving into acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol* 2004; 76: 364-7.
10. Mortensen JC, Lindberg JA. Bone marrow disease revealed by leukocyte scintigraphy in a patient with relapsing fever of unknown origin. *Ugeskr Laeger* 1994; 156: 3503-4.
11. Bartl R, Hansmann ML, Frisch B, Burkhardt R. Comparative histology of malignant lymphomas in lymph node and bone marrow. *Br J Haematol* 1988; 69: 229-37.
12. Seewann HL. Jamshidi biopsy in clinical hematology. Method, indications and results of over 1,000 completed biopsies with special reference to chronic myeloproliferative diseases. *Wien Med Wochenschr* 1986; 100 (Suppl): 1-24.
13. Ebie N, Loew JM, Gregory SA. Bilateral trephine bone marrow biopsy for staging non-Hodgkin's lymphoma—a second look. *Hematol Pathol* 1989; 3: 29-33.
14. Sah SP, Matutes E, Wotherspoon AC, Morilla R, Catovsky D. A comparison of flow cytometry, bone marrow biopsy, and bone marrow aspirates in the detection of lymphoid infiltration in B cell disorders. *J Clin Pathol* 2003; 56: 129-32.

İLETİŞİM

Uz. Dr. Oğuz Reşat SİPAHİ
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı
35100 Bornova, İZMİR
e-posta: sipahi@med.ege.edu.tr