

## NEDENİ BİLİNMEYEN ATEŞ

Abdülkadir KAYSİ

İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Dahiliye Bilim Dalı, Çapa, İSTANBUL

### ÖZET

*Nedeni bilinmeyen ateş (NBA), 38°.3C'nin üzerinde, en az 3 haftadır süren ve 1 hafta boyunca tetkik edilmesine rağmen nedeni belirlenemeyen ateş olarak tanımlanmaktadır. Durack ve Street 1991'de yeni bir sınıflama ortaya atmış ve klasik tanımlamanın yanısıra nozokomiyal enfeksiyonlar, nötropeni ve HIV enfeksiyonu ile ilişkili NBA tanımlamışlardır. Klasik NBA'te belirtilen en az 1 haftalık hastanedeki inceleme, bu son tanımlamada üç klinik ziyaret veya üç günlük hastanede yatışla sınırlandırılmıştır.*

*Literatürde bildirilen geniş çaplı nedeni bilinmeyen ateş serilerinde enfeksiyonlar en önde gelen sebep olarak karşımıza çıkmakta ve sıklığı % 22.6-36 arasında değişmektedir. Ülkemizde bildirilen NBA serilerinde de enfeksiyon en sık sebep olarak karşımıza çıkmaktadır (% 42-65). Ülkemizde enfeksiyon grubunda tüberküloz ilk sırada yer alırken batı ülkelerinden bildirilen yayınlarda ilk sıralarda infektif endokardit, abseler ve diğer enfeksiyonlar görülmektedir.*

*Kliniğimizde 1998-2003 yılları arasında yatırılan ve NBA kriterlerini taşıyan 57 olguyu derledik. Hastaların median yaşı 44 (17-84) olup 26'sı erkek (% 46) ve 31'i kadındı (% 54). NBA olgularının 24'ünden enfeksiyonlar sorumlu bulundu (% 42). İnfeksiyon saptanan bu grup içinde 12 olguda tüberküloz (% 21) ve 5 olguda ise bruselloz (% 9) saptandı. On olguda (% 18) malignite, 17 olguda (% 30) inflamatuvar romatizmal hastalık tespit edilirken, 6 olguda (% 10) ateşin nedeni bulunamadı. Ülkemizde en sık rastlanılan NBA nedeni enfeksiyonlar olup bu grup içinde tüberküloz ve bruselloz ilk sırada akla gelmelidir.*

**Anahtar sözcük:** nedeni bilinmeyen ateş

### SUMMARY

#### Fever of Unknown Origin

*Fever of unknown origin (FUO) is defined as a temperature higher than 38°.3C on several occasions and lasting longer than 3 weeks, with a diagnosis that remains uncertain after 1 week of investigation. In 1991, Durack and Street defined a new classification that included fever of unknown origin related with nosocomial infections, neutropenia and human immunodeficiency virus (HIV) infection beside classical FUO. One week inpatient evaluation in classical FUO was outlined with three clinical ward-round or three days of hospitalization.*

*Infections were reported as the most frequent cause of FUO in the literature and its frequency is between 22.6-36 %. In our country, infections are the leading cause of the FUO (42-65 %). In this group, tuberculosis is at the top of the list, however, infective endocarditis, abscesses and other infections are more frequent in the Western countries.*

*In one of our studies we reviewed 57 patients with FUO hospitalized in our clinic between 1998 and 2003. The median age of the patients was 44 (17-84), 26 male (46 %) and 31 female (54 %). In 24 patients (42 %), infections were found responsible from FUO. In the infection group, tuberculosis was the leading cause with 12 patients (21 %) followed by brucellosis with 5 patients (9 %). Inflammatory rheumatic diseases were diagnosed in 17 patients (30 %) while malignities were found in 10 patients (18 %). In 6 patients (10 %) etiology could not be found. Infections, especially tuberculosis and brucellosis, are the leading causes of FUO in our country.*

**Key word:** fever of unknown origin

Uzun yıllardır Nedeni Bilinmeyen Ateş (NBA) tanımına uyan hastalardan oluşan seriler bildirilmektedir. Bazen nadir hastalıklar, bazen de sık görülen hastalıkların ortaya çıkış şeklinin beklenenden farklı oluşu nedeni bilinmeyen ateşin etyolojisini oluşturmaktadır. Yeni laboratuvar ölçüm tekniklerinin geliştirilmesi, girişimsel radyolojideki ilerleme,

bazı hastalıkların tüm dünyada sıklığı azalırken bazı yeni terminolojilerin ortaya çıkması, birçok konuda oluşan geniş bilgi birikimi, sosyo-ekonomik ve toplumsal değişimler NBA'in etyolojisinde rol alan hastalıkların sıklığını etkilemektedir. Bu konudaki verilerin zaman zaman değerlendirilmesi tanı koymada karşılaşılan güçlüklerin aşılabilmesinde yol gösterici

olacaktır.

Nedeni bilinmeyen ateş ilk kez 1961 yılında Petersdorf ve Beeson<sup>(8)</sup> tarafından tarif edilmiş ve 38.3°C'nin üzerinde en az 3 haftadır süren ve hastanede 1 haftalık tetkike rağmen nedeni ortaya konulamayan ateş olarak tanımlanmıştır. Bu tanımlama halen geçerliliğini sürdürmektedir<sup>(8,11)</sup>. Durack ve Street<sup>(3)</sup> 1991'de yeni bir sınıflama ortaya atmış ve klasik tanımlamanın yanısıra nozokomiyal infeksiyonlar, nötropeni ve HIV infeksiyonu ile ilişkili NBA tanımlanmıştır. Klasik NBA'te belirtilen en az 1 haftalık hastanedeki inceleme, bu son tanımlamada üç klinik ziyaret veya üç günlük hastanede yatışla sınırlandırılmıştır. Nozokomiyal NBA için, tam kan sayımı sırasında nötrofil sayısı < 500/mm<sup>3</sup> bulunan hastalarda üç günlük hastanede yatış sırasında en az iki günlük kültür inkübasyonu yapılması sonucu tanının konulmadığı durumlar belirtilmiştir. HIV pozitif olduğu bilinen hastalarda ortaya çıkan ateşin üç günlük hastanede yatış sırasında nedeninin saptanamadığı durumlarda HIV ile ilişkili NBA tanımlanmıştır<sup>(3)</sup>.

Literatürde bildirilen geniş çaplı NBA serilerinde infeksiyonlar en önde gelen sebep olarak karşımıza çıkmakta ve sıklığı % 22.6-36 arasında değişmektedir<sup>(7,8)</sup>. Ülkemizde bildirilen NBA serilerinde de infeksiyon en sık sebep olarak karşımıza çıkmaktadır (% 42-65)<sup>(1,2,5,10)</sup>, (Tablo 1).

**Tablo 1:** Ülkemizdeki NBA serilerinde etyolojik dağılım.

Tanı	Çalangu ve ark <sup>(2)</sup> 1976-83 N=70 (%)	Çalangu ve ark <sup>(1)</sup> 1989 N=40 (%)	Tabak ve ark <sup>(10)</sup> 1984-94 N=50 (%)	Karan ve ark <sup>(5)</sup> 1990-94 N=26 (%)
İnfeksiyon	45 (64)	21 (52.5)	21(42)	13(50)
Tüberküloz	21		15	4
Bruselloz	6		1	3
Endokardit	1		15	4
Viral	17		2	1
Diğer			1	4
İnflamatuvar romatizmal hastalık	7(10)	7(17.5)	17(34)	3(12)
Maliginiteler	8(11)	8(20)	8(16)	5(19)
Hematolojik	3	4	7	4
Solid	5	4	1	1
Nedeni belirlenemeyen	3(4)	2(5)	2(4)	4(15)

Ülkemizde infeksiyon grubunda tüberküloz ilk sırada yer alırken Batı ülkelerinden bildirilen yayınlarda ilk sıralarda infektif endokardit, abseler ve diğer infeksiyonlar bulunmaktadır. Diğer NBA sebepleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ülkemizde NBA sebebi olarak infeksiyon hastalıkları grubu içinde tüberkülozun sıklığı % 50 üzerindedir. Bu serilerde genellikle miliyer dağılımlı akciğer tüberkülozuna rastlanmıştır. Gelişmiş ülkelerde NBA serilerinde tüberküloz sıklığında yıllar içinde azalma olmakla birlikte HIV infeksiyonundaki artış ile yeni tüberküloz olguları çoğalmaktadır. Diğer infeksiyon nedenleri arasında; karın içi abseler, pelvik abseler, diş absesi, endokardit, bruselloz,

osteomyelit, sinüzit, sitomegalovirus, Epstein-Barr virus, HIV virus infeksiyonları, Lyme hastalığı ve prostatit gelmektedir.

Nedeni bilinmeyen ateş sebepleri içinde yer alan diğer bir grup inflamatuvar romatizmal hastalıklardır. Bunlar arasında; yetişkin Still hastalığı, polimiyaljiya romatika, temporal arterit, romatoid artrit, romatizmal ateş, inflamatuvar barsak hastalığı, Reiter's sendromu, sistemik lupus eritematozus ve vaskülitler yer alır. İnflamatuvar romatizmal hastalıklar grubunda erişkin Still hastalığının ilk sırada olması, tanının klinik bulgular yanısıra ayırıcı tanıda diğer olası sebeplerin elenmesi sonucu konması ve diğer grup hastalıkların ilerleyen teknikler sayesinde kısa sürede saptanabilmesine bağlıdır.

NBA sebepleri arasında sıkça görülen bir diğer grup malignitelerdir. Kronik lösemiler, lenfomalar, metastatik kanserler, hipernefroma, kolon kanseri, hepatoma, miyelodisplastik sendromlar, pankreas kanseri ve sarkomalar bu grup içinde sayılabilir. Diğer sebepler arasında ilaç ateşi, siroz seyirinde ortaya çıkan ateş, hepatit (alkolik, granulomatöz veya lupoid), derin ven trombozu ve sarkoidoz mevcuttur.

Nedeni bilinmeyen ateş olgularında, tanı öncesinde ayrıntılı anamnez ve ilaç sorgulaması, ayrıntılı fizik muayene, fizik muayenenin takip eden günlerde sık tekrarı çok önemlidir. Kesin tanı işlemi için rutin laboratuvar inceleme ardından mevcut bulgular ışığında ileri görüntüleme yöntemleri, mikrobiyolojik, serolojik ve immunolojik incelemeler ve nihayet gerektiğinde girişimsel yöntemler kullanılmalıdır. Tedavi nedene yönelik olmalıdır. Fakat bazı durumlarda tanı aşamasında çeşitli tedavi seçenekleri kullanılarak tanı desteklenebilir (örneğin, Naproksen ile tümör ateşinin düşürülmesi).

İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Dahiliye Bilim Dalı servisinde 1998-2003 yılları arasında 57 nedeni bilinmeyen ateş olgusu inceledik. NBA tanısı, Petersdorf ve Beeson<sup>(8)</sup> tarafından 1961'de tarif edilmiş kriterlere göre kondu. Hastaların ortanca yaşı 44 [17-84, 26 erkek (% 46), 31 kadın (% 54)] idi. Ortalama ateş süresi 78.1 gün (25 gün-18 ay) olarak saptandı. 48 hastada (% 84) ateş süresi < 3 ay devam etti. İnfeksiyon hastalıkları 24 (% 42) olgu ile NBA'in en sık nedeni olarak bulundu. 12 olguda tüberküloz (% 21) ve 5 olguda bruselloz (% 9) tanısı kondu. Dokuz olguda ekstrapulmoner tüberküloz (% 75), 2 olguda miliyer tüberküloz (% 17) ve 1 olguda pulmoner tüberküloz (% 8) saptandı. Üç hastada biyopsi ile kazeifikasyon nekrozu (karaciğer, lenf nodu, transbronşiyal), 1 hastada BACTEC kültür (kemik iliği), 3 hastada karaciğer biyopsi ile granulomatöz lezyon yanısıra klinik bulgular, aile anamnezi ve PPD pozitifliği ve 5 hastada eksudatif peritonit yanısıra klinik bulgular, aile anamnezi ve PPD pozitifliği ile tanı konmuştur. Çalışmamızda 24 infeksiyon olgusunun 5'inde bruselloz tanısı konmuştur. Yabancı serilerde oldukça ender olmasına karşın ülkemizdeki serilerde nadir değildir. Wright aglütinasyon testi, hemokültür ve gerekirse kemik iliği kültürü ile tanı konabilir. Bu hastalarda, aglütinasyon testinin yüksek titrelere pozitif oluşu ile tanı konmuştur. İki olguda infektif

endokardit tanısı kondu. Birinde zeminde romatizmal kalp hastalığı mevcuttu. Kültürlerinde bir olguda metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, diğer olguda ise alfa-hemolitik streptokok üredi. Bir olguda kalın damla mikroskopi, seroloji ve kültür inceleme sonucunda *Leptospira interrogans* tanısı kondu<sup>(9)</sup>.

İnflamatuvar romatizmal hastalıklar içinde birinci sırada erişkin Still hastalığı bulundu (6 olgu, tüm olguların % 10'u). Tüm hastalarda, yüksek ateş, oligo/poli artrit, nötrofilik lökositoz, sedimentasyon ve ferritin yüksekliği saptandı. İki olguda makulopapüler cilt döküntüsü ve bir olguda ise hepatosplenomegali saptandı.

Çalışma boyunca toplam 50 girişimsel inceleme yapıldı. 13 hastaya kemik iliği biyopsisi yapıldı, bir olguda lenfositten fakir Hodgkin hastalığı ve bir diğer olguda ise adenokarsinoma metastazı görüldü. Diğer olgularda kemik iliği normosellülerdi. On iki hastaya karaciğer biyopsisi uygulandı ve 6 hastada patolojik bulgu saptandı (biri kazeöz karakterde olmak üzere toplam 4 hastada granülatöz hepatit, adenokarsinoma metastazı ve karaciğer abse drenajının histolojik incelemesinde bol nötrofil). Altı hastaya böbrek biyopsisi uygulandı ve 3 olguda lupus nefriti ile uyumlu bulgular saptandı. Diğerlerinde sırasıyla nekrotizan glomerulonefrit ile amiloidoz, Wegener granülomatozu ve glomerüler mezangial proliferasyon içeren segmental glomerüler skleroz saptandı. Üç hastaya yapılan temporal arter biyopsilerinin sadece birinde pozitif bulgu saptandı. Bir hastaya yapılan kas ve sinir biyopsisi ile poliarteritis nodosa tanısı kondu. Üç hastaya yapılan lenf nodu biopsilerinin ikisinde sırasıyla tüberküloz ve adenokarsinoma metastazı saptandı, birinde ise reaktif adenit bulundu.

Yabancı serilerde NBA olgularının % 9-25'inde detaylı incelemelere rağmen etyoloji saptanamamıştır<sup>(4,6)</sup>. Kesin tanıya ulaşılamayan hastalarda muhtemel tanı göz önünde bulundurularak ampirik tedaviler seçilmiştir. Bu çalışmada da ortaya konulduğu üzere 12 tüberküloz olgusundan sadece üçünde tanı biyopsi ile ve birinde kültür ile konabilmiş, diğer olgularda ise klinik bulgular, PPD pozitifliği, aile anemnezi ve tedaviye cevap ile tanı kesinleşmiştir. Yine benzer şekilde bir hastamızda ateş, splenomegali ve diğer biyokimik değerlerin ışığında primer splenik lenfomadan şüphelenilmiş, hastanın genel durumu ve trombosit sayısı splenektomiye imkan vermemiş, klinik tanı ile başlanan tedavi sonucu hastanın genel durumu kısa süre sonra düzelmiştir. Çalışmamızda 6 olguda tanı konamamıştır (% 10).

Tüm olgular içinde 11 hasta geriatrik yaş grubu ( $\geq 65$  yaş) içerisindeydi. Bu grup içinde 5 hasta ile ilk sırada maligniteler (iki hastada primeri bilinmeyen metastatik adenokarsinoma, bir hastada primer splenik lenfoma, bir hastada Hodgkin dışı lenfoma ve bir hastada mezoteliyoma) yer aldı. Üç hastada inflamatuvar romatizmal hastalık (Crohn hastalığı, temporal arterit ve nekrotizan vaskülit) ve iki hastada infeksiyon (infektif endokardit ve tüberküloza bağlı granülatöz hepatit) saptandı. Bir hastada ise herhangi bir sebep bulunamadı.

**Tablo 2:** Olguların etyolojik sınıflandırılması.

Tanı	Olgu sayısı (%)
İnfeksiyonlar	24 (42)
Bakteriyel	24
Tüberküloz	12
Bruselloz	5
Endokardit	2
Bakteriyemi	2
Leptospirozis	1
Mediterranean spotted fever	1
Karaciğer absesi	1
İnflamatuvar romatizmal hastalıklar	17 (30)
Erişkin Still Hastalığı	6
SLE	2
PAN	1
RA	1
Wegener granülomatozis	1
Takayasu hastalığı	1
FMF	1
Temporal arteritis	1
Hipersensitivite vaskülit	1
Nekrotizan vaskülit	1
Crohn hastalığı	1
Maligniteler	10 (18)
Hematolojik	3
NHL	1
Hodgkin hastalığı	1
Primer splenik lenfoma	1
Solid	7
Metastatik adenokarsinoma	3
Mide adenokarsinomu	2
Mezoteliyoma	1
Serbellopontin tümör	1
Nedeni belirlenemeyen	6 (10)

Ülkemizde infeksiyonlar NBA nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Çalışmamızda da olduğu gibi tüberküloz ve bruselloz bu grubun büyük kısmını oluşturmaktadır. İnflamatuvar hastalıklar grubunda erişkin Still hastalığı sayısı dikkati çekmektedir. Laboratuvar teknikler geliştikçe ve hızlandıkça kliniklerde NBA tanımlaması içinde yer alacak hasta sayısının azalması ve bu tanımlamada bazı değişikliklerin yapılması olasıdır. Ayırıcı tanı öncesi anamnez ve fizik muayene için titiz davranılması çok önemlidir.

## KAYNAKLAR

1. Çalangu S, Dilmener M, Eraksoy H, Özüt H, Moral E, Ertör O, Şirazi R: Fever of unknown origin (report of 40 cases), 4th European Congress of Clinical Microbiology, Book of Abstracts p. 278, Nice (1989).
2. Çalangu S, Kayısı A, Dilmener M, Oran M, Ergun S: Nedeni bilinmeyen ateş (70 vakanın değerlendirilmesi), İstanbul Tıp Fak Mecm 1984;47:480.
3. Durack DT, Street AC: Fever of unknown origin-reexamined and redefined, "Remington JS, Swartz MN(eds): Current Clinical Topics in Infectious Diseases" kitabında, Blackwell, Cambridge (1991).

4. Eckmans L, Wouters R, Vandenbroucke J: Unexplained fever: seven year experience, *Acta Clin Belg* 1973;28:232.
5. Karan MA, Erten N, Araz M, Taşçıoğlu C, Kayısı A: Nedeni bilinmeyen ateş, 26 vaka bildirisi, *Klimik Derg* 1995;8:124.
6. Kazanjian PH: Fever of unknown origin: review of 86 patients treated in community hospitals, *Clin Infect Dis* 1992;15:968.
7. Larson EB, Featherstone HJ, Petersdorf RG: Fever of undetermined origin: diagnosis and follow-up of 105 cases, 1970-1980, *Medicine* 1982;61:269.
8. Petersdorf RG, Beeson PB: Fever of unexplained origin: report on 100 cases, *Medicine* 1961;40: 1.
9. Saka B, Erten N, Karan MA, Taşçıoğlu C, Dilmener M, Kayısı A: Nedeni bilinmeyen ateş: 57 vaka bildirisi, *İstanbul Tıp Fak Mecm* 2003;3:(baskıda).
10. Tabak F, Mert A, Dumankar A, Altıparmak MR, Aktuđlu Y: Nedeni bilinmeyen ateş olgularımız, *Klinik Gelişim* 1995;8:3638.
11. Tal S, Guller V, Gurevich A, Levi S: Fever of unknown origin in the elderly, *J Intern Med* 2002;252:295.