



Nekrotizan Lenfadenopati Olgusu; Kikuchi-Fujimoto Hastalığı

A Case of Necrotizing lymphadenitis; Kikuchi Fujimoto Disease

Abdullah Sakin, Mesut Ayer*, Ayşegül Sakin, Kenan Çelik, Yılmaz Tosyalı **

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

*Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Polikliniği, İstanbul, Türkiye

**Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

Özet

Histiyositik nekrotizan lenfadenit olarak da isimlendirilen Kikuchi-Fujimoto hastalığı, (KFH) özellikle genç erişkin kadınları etkileyen ve kendini sınırlayıcı özelliğe sahip bir hastalıktır. Ülkemizde nadir olarak görülmekle birlikte daha çok Uzak Doğu Asya'da rastlanılmaktadır. Etiyoloji bilinmemektedir. Hastalar özellikle ateş, titreme, kas ve eklem ağrıları, servikal bölgede lenfadenopati, splenomegali, lökopeni ve yüksek eritrosit sedimentasyon hızı ile başvururlar. Zaman zaman malign lenfoma olarak yanlış teşhis edilir. Hastalığın tanısı etkilenen lenf nodunun histopatolojik incelemesi ile doğrulanır. Burada sebebi bilinmeyen ateş ile gelen ve Kikuchi-Fujimoto hastalığı tanısı konan genç erkek hasta sunulmuştur. Sebebi bilinmeyen ateş ve lenfadenopati ile gelen hastaların ayırıcı tanısında KFH'nin de düşünülmesi gerektiğini ve nükslerle seyrebileceğini vurgulamak istiyoruz. (Haseki Tıp Bülteni 2012; 50: 142-5)

Anahtar Kelimeler: Kikuchi-Fujimoto hastalığı; Histiyositik nekrotizan lenfadenit; Sebebi bilinmeyen ateş

Abstract

Kikuchi-Fujimoto disease (KFD), also called histiocytic necrotizing lymphadenitis, is a self-limiting disease, which commonly affects young adults, especially women. Its incidence is rare in Turkey and is mostly found in Far Eastern Asian countries. The etiology of KFD is unknown. The disease presents with fever, chills, muscle and joint pains, cervical lymphadenopathy, splenomegaly, leucopenia and elevated erythrocyte sedimentation rate. It has occasionally been misdiagnosed as malignant lymphoma. The diagnosis of the disease is confirmed by histopathological examination of the affected lymph node. Herein, we report a patient who presented with fever of unknown origin and was diagnosed as having KFD. We suggest that KFD should be considered as one of the differential diagnoses in patients presenting with fever of unknown origin and lymphadenopathy, and it should be kept in mind that the disease can relapse during follow-up. (The Medical Bulletin of Haseki 2012; 50: 142-5)

Key Words: Kikuchi-Fujimoto disease; Histiositic necrotizan lenfadenitis; Fever of unknown origin

Giriş

Benign bir seyre sahip olan Kikuchi-Fujimoto hastalığı (KFH), 1972 yılında Kikuchi ve Fujimoto tarafından Japonya'da tanımlanmış olup histiyositik nekrotizan lenfadenit olarak da isimlendirilmektedir. Etiyolojisi tam açıklanamamıştır. Hastalık kendini sınırlayıcı özelliğe sahiptir (1,2). Daha çok Asyalı genç kadınlarda görülür ve kadın erkek oranı 4:1'dir (3). KFH'nin karakteristik özellikleri; lenfadenopati, ateş, halsizlik, baş ağrısı, boğaz ağrısı, ishal ve kilo kaybı gözlenebilir. Hastalarda cilt lezyonları da izlenebilir (4). Dünyanın diğer bölgelerinde de seyrek olarak bildirilmiştir. Hastalık ülkemizde nadirdir. Gerçek sıklığı tam bilinmemektedir (5). Tanısal laboratuvar testi yoktur (6). Ayırıcı tanı sadece lenf nodunun

histopatolojik incelenmesi ile mümkündür. Lenf nodunun histopatolojik incelenmesi; karyorektik nükleer kalıntıları içeren, nekroz alanlarını çevreleyen lenfositik ve histiyositik hücre toplulukları ile karakterizedir. KFH'nin Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), Sweet sendromu, Still hastalığı, toksoplazma ve çeşitli viral patojenlerle ilişkisi bildirilmiştir (7). KFH hastaların SLE açısından takibi önerilmektedir (8). Olguların yaklaşık %3'ünde nüks görülmektedir. Ciddi komplikasyon ve mortalite oldukça düşüktür (9). Yazımızda, polikliniğimizde sebebi bilinmeyen ateş tanısıyla takip edilen ve KFH tanısı konan ve 2 yıl takip sonrası nüks gelişen 17 yaşında erkek hasta takdim edildi. Amacımız, sebebi bilinmeyen ateş ve lenfadenopati ayırıcı tanısında lenfoma ve tüberküloz gibi hastalıkların yanı sıra nadir görülen ve oldukça benign seyirli KFH'nin de hatırlanması gerektiğidir.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Abdullah Sakin

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel: +90 212 529 44 00/1920 Faks: +90 212 529 44 63 E-posta: drsakin@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 20 Nisan 2012 **Kabul Tarihi/Accepted:** 06 Temmuz 2012

Haseki Tıp Bülteni,
Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır.

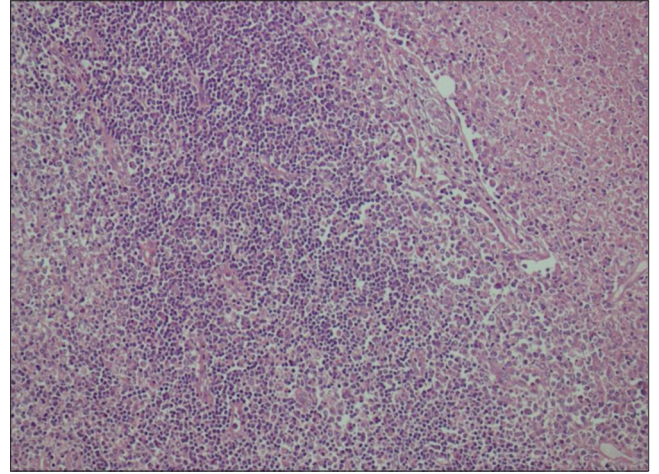
The Medical Bulletin of Haseki Training and Research Hospital,
published by Galenos Publishing. All rights reserved.

Olgu Sunumu

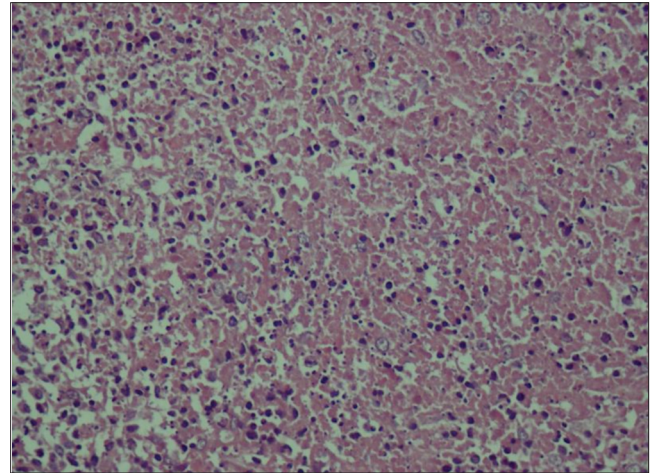
Bir aydır süren ateş, kilo kaybı, halsizlik, kırgınlık ve boğaz ağrısı şikayetleri ile hastanemizin dahiliye polikliniğine başvuran 17 yaşındaki erkek hasta yaklaşık 15 gündür çeşitli merkezlere başvurduğunu ve sefazolin, ampicilin-sulbaktam ve parasetamol preparatları kullandığını belirtti. Hastamız geçici olarak ateşinin düştüğünü fakat sonra yeniden ateşinin yükseldiğini ve diğer şikayetlerinde bir düzelmeye olmadığını ifade etti. Hastanın oral aft, artralji, eklem sertliği, fotosensitivite, ciltte döküntü, öksürük, balgam, ishal ya da kabızlık şikayetleri yoktu. Öyküsünde tüberküloz veya tüberkülozlu olguya temas yoktu. İştahsızlık ve kilo kaybı (bir ayda yaklaşık 7 kg) tanımlayan hastanın fizik muayenesinde ateş (39.1°C), hiperemik orofarenks mevcuttu. Sağ posterior servikalde bir adet, her iki aksillada birer adet, sağ inguinalde bir adet olmak üzere multipl 2 cm boyutunda mobil lenfadenopatileri saptandı. Laboratuvar incelemede; Lökosit: 3.000/mm³, Hgb: 13.3 g/dl, Hct: %40.3, RDW: 13.9, Retikülosit: %0.6, Trombosit: 193,000/mm³ olarak bulundu. Eritrosit sedimentasyon hızı 51 mm/saat, CRP: 53 mg/dl idi. Biyokimyasal analizde; demir: 31 mg/dl, total demir bağlama kapasitesi: 236 mg/dl, ferritin: 1386.94 mg/dl, fibrinojen: 553 mg/dl, ALT: 24 U/L, AST: 46 U/L, LDH: 892 U/L, HDL-kolesterol: 18 mg/dl olarak bulundu. HIV, rubella, toksoplazma, hepatit, sitomegalovirus ve Epstein-Barr virüs antikorları negatif tespit edildi. Serolojik incelemede Rose-Bengal ve Gruber-Widal testi negatifti. PPD testi negatif olarak saptandı. Kalın damla incelemesinde sıtma paraziti rastlanmadı. Tümör belirteçleri normal sınırlarda olan hastada ANA ve RF negatif olarak saptandı. Tiroid fonksiyon testleri normaldi. Hastanın periferik yaymasında nötrofil %55 ve lenfosit %40, monosit %5 mevcut idi. Radyolojik incelemelerde, batin ultrasonografisinde patolojik bulgu saptanmadı. Akciğer grafisi normaldi. Batin BT'de karaciğer kraniyo-kaudal çapı 17 cm olup boyutları artmıştı (hepatomegali). Toraks BT incelemesinde aksillada en büyüğü 2 cm olan bilateral lenf nodları izlendi. Olgunun sağ aksiller üçgenindeki lenf nodundan yapılan insizyonel biyopsisi histopatolojik olarak değerlendirildiğinde; yer yer düzensiz büyüklü küçük harita şeklinde nekroz alanları vardı. Bu bölgelerde parçalanmış polimorflar izlendi. Diğer kısımlarda foliküller azalmış olup bunların germinatif merkezleri genişlemişti. Genellikle de lenfositlerde artış dikkati çekti (Şekil 1-2). Mikroskopik tanı non-granümatöz nekrotizan lenfadenit (Kikuchi lenfadeniti ile uyumlu) olarak değerlendirildi. Klinik ve bulgular göz önüne alındığında olgunun Kikuchi-Fujimoto hastalığı ile uyumlu olarak değerlendirilmesine karar verildi. Antibiyotik tedavisi kesilen, istirahat ve nonsteroid antienflamatuar ile destek tedavi sağlanan hastanın semptomları 5 gün içinde azalma gösterdi. Ateşi kontrol altına alınan, halsizliği geçen hastanın takibinde 15 gün içinde lenfadenopatileri geriledi.

Tartışma

Kikuchi-Fujimoto hastalığının patogenezi tam olarak anlaşılamamakla birlikte etiolojisinde viral ajanlar, değişik antijenlerin tetiğini çektiği hiperimmün ya da otoimmün mekanizmalar ile apoptozisin rol aldığı ileri sürülmektedir (10). Viral etioloji üzerinde sıklıkla durulmuş olup özellikle Herpes virüs ailesi yaygın biçimde araştırılmıştır (11). Ancak hem serolojik, hem moleküler düzeyde yapılmış çalışmalarda viral etioloji kanıtlanamamıştır. Hastalığın antibiyoterapiden fayda görmemesi, kendisini sınırlaması, üst solunum yolu infeksiyonu belirtileri ve viral hastalıklarda görülen karakterde ateşin görülmesi viral etiolojiyi yine de gündemde tutmaktadır (12). Yine bazı immünohistopatolojik ve moleküler çalışmalarda lenf nodlarındaki lenfoblastik hücre infiltrasyonunun ağırlıklı olarak T-lenfositler (özellikle CD8 pozitif T lenfositler) özelliğinde olması, bir KFH hastalığı olgusunda lenf nodundaki histiositlerde alfa-interferonun saptanması, bir başka olguda EBV viral genomunun



Şekil 1. Yama tarzında nekroz, histiositik proliferasyon alanı (H+E)



Şekil 2. Lenfoid hücrelerde yaygın apoptoz ve eozinofilik fibrinoid birikinti içeren düzensiz şekilli nekroz alanları, çevrede histiositik proliferasyon alanı (H+E)

periferik mononükleer hücrelerde saptanması, HIV ve HTLV-1 pozitif nadir bazı olgularda KFH hastalığının tanımlanmış olması ve ayrıca Parvovirus B-19 enfeksiyonunun bir KFH olgusunda gözlenmesi viral etiolojinin tartışmalı da olsa sorgulanmaya devam etmesine neden olmuştur (6,7,10-12).

Ultrastruktürel çalışmalar ile SLE ve KFH hastalığı olgularının lenfosit, histiyosit ve endotel hücrelerinde benzer tubuler retiküler yapıların varlığına dikkat çekilmektedir (13). Bazı yazarlar KFH'nin virüs ile enfekte transforme lenfositlerin tetiklediği otoimmün hastalık olduğu hipotezini geliştirmişlerdir (14). KFH'da hücre ölüm mekanizmaları yaygın biçimde çalışmamıştır. Oshima ve arkadaşlarının çalışmalarında proliferasyon gösteren CD8+ T lenfositlerin, Fas ve perforin aracılı apoptozis sürecinde nekroza yol açan ve nekroza uğrayan hücreler olarak rol oynadıklarını ve KFH'nin patogeneğinde apoptozun yer alabileceğini bildirmişlerdir (15). Hastalık kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmesine rağmen son yayınlarda erkek kadın oranının 1/1'e yaklaştığı bildirilmektedir (3,4,15). Akut ya da subakut grip benzeri bir başlangıca sahip olan hastalık 2-3 haftalık bir zaman periyodu üzerinde gelişmektedir. Ateş olguların %30-50'sinde lenfadenopatiye eşlik etmektedir. Gece terlemeleri, kusma, ishal, iştahsızlık, boğaz ağrısı, kilo kaybı, kas ağrısı rastlanan diğer bulgulardır. En sık rastlanan ve karakteristik olan bulgu özellikle posterior servikal üçgende lokalize lenfadenopatidir ve olguların çok büyük kısmında lenfadenopati tek bir bölgede saptanır iken nadir de olsa yaygın lenfadenopati bildirilmiştir (4,5). Hepatomegali siktir ancak ektranodal tutulum nadirdir (17). Laboratuvar incelemesinde; lökopeni, transaminazlarda yükselme, eritrosit sedimentasyon hızında artış dikkati çekmektedir (4,5). Sedimentasyondaki artış genelde hafif ya da orta derecede olmaktadır. Periferik kanda atipik lenfositlere rastlanabilir (17). Kan ve doku kültürlerinde herhangi bir mikroorganizma üremez ve antibiyotiklere cevap alınmaz (18). Hastalık bir kaç ayda kendini sınırlayan özellikte olmakla birlikte ilerleyen hatta fatal seyirli nadir olgular bildirilmiştir. Nüks %3-4 oranında görülebilmektedir (18).

Olgumuz; daha çok üst solunum yolu enfeksiyonu belirtileri ve lenfadenopati ile hastaneye başvurmıştı. Servikal bölgede, submandibuler bölgede, aksiller bölgede ve sağ inguinal bölgede olmak üzere multipl lenfadenopatiler ve hepatomegali saptandı. Bu klinik ve laboratuvar özellikleri ile hastamız literatürde sunulmuş olan olgularla benzer idi (19).

Kikuchi-Fujimoto hastalığı kesin tanısı için lenf nodu biyopsisi gereklidir. Lenf nodu aspirasyon sitolojisinin duyarlılığı %56.25 olarak bildirilmiştir (17). Yanlış tanı oranı %40 olarak belirtilmiş ve en çok Hodgkin dışı lenfoma ile karışma riskinin bulunduğu bildirilmiştir (18). Hastalığın histopatolojik karakteristik özelliği; lenf nodu normal yapısını kısmen distorsiyone eden parakortikal alanlarda geografik nekroz, karyorektik debris ve polimorfonükleer lökositlerin eşlik etmediği histiyositler ve immünoblastlardan oluşan selüler infiltrasyondur. Mitozlar sık olarak izlenir. Özellikle

immünoblast ve lenfoblastların yoğun olduğu sahalarda sık mitotik aktivite Hodgkin dışı lenfoma yanlış tanısına neden olabilir. Belirgin hücresel atipi ve monomorfik görünümün olmaması ile lenfomadan ayırım mümkün olmaktadır (4,5). İzlenen lenfositlerin çoğunluğu T lenfositlerdir. Özellikle CD8+ T lenfositler CD4+ T lenfositlere nazaran daha baskın olarak izlenmişlerdir (17). Yaygın nekroz ve karyoreksisin SLE'de olmasına rağmen plazma hücre infiltrasyonunun yoğun olarak izlenmesi ve hematoksilen cisimlerinin varlığı SLE yönünde değerlendirilmesi için önemli bulgulardır (17). Lenfoma ile ayırmada yardımcı bir parametrede T hücre reseptör rearanjmanının (TCR) olmaması ile lenfoma tanısını ekarte edilebilmektedir (18). Tüberküloz lenfadeniti kendini karakteristik kazeifikasyon nekrozu gösteren epitelioid granülomları ve Langhans tipi dev hücreleri ile belli etmesine rağmen yaygın nekroz ve selüler debris gösteren olgularda dikkatli olunması önemlidir (4). Kedi tırmığı hastalığı ile de karışabilme potansiyeli mevcuttur. Ancak nekrozlar çevresinde histiyositlerin palizatlanma göstermesi ve polimorfonükleer lökositlerin yaygın biçimde nekroz alanları içinde görülmesi kedi tırmığı hastalığını destekleyen bulgulardır. Olgumuzun kesin tanısı eksizyonel biyopsi ile konulmuş ve ayırıcı tanıda enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan nedenler dışlanarak tanı desteklenmiştir.

Olgumuzda da histopatolojik olarak değerlendirildiğinde yer yer düzensiz büyüklü küçüklü harita şeklinde nekroz alanları vardı. Bu bölgelerde parçalanmış polimorflar izlendi. Diğer kısımlarda foliküller azalmış olup bunların germinatif merkezleri genişlemişti. Genellikle de lenfositlerde artış dikkati çekti.

Tedavi stratejisi, destek tedavisinden ibaret olan KFH güvürlülü klinik başlangıç ve servikal lenfadenopati ile kendini belli eder. Antibiyotiklerden fayda görülmemekte, ateş için antipiretik ihtiyacı olabilmektedir.

Sonuç olarak; KFH, lenfadenopati ile başvuran bir hastanın ayırıcı tanısında akla gelmeli ve uygun klinik bulguları olan hastada lenf nodu eksizyonel biyopsisinin deneyimli bir hematopatolog tarafından değerlendirilmesi ile tanıya gidilmelidir. Sebebi bilinmeyen ateş ve lenfadenopati ayırıcı tanısında lenfoma ve tüberküloz gibi hastalıkların yanı sıra nadir görülen ve oldukça benign seyirli KFH'nin de hatırlanması gerektiğidir.

Kaynaklar

1. Kikuchi M. Lymadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytes: a clinicopathological study. *Acta Hematol Jpn* 1972;35:379-80.
2. Fujimoto Y, Kozimo Y, Yamaguchi K. Cervical subacute necrotizing lymphadenitis: a new clinicopathologic entity. *Naika* 1972;20:20-7.
3. Sire S, Djossou F, Deminière C, Constans J, Ragnaud JM, Aubertin J. Kikuchi-Fujimoto necrotizing histiocytic lymphadenitis: apropos of 2 cases and review of the literature. *Rev Med Intern* 1996;17:842-5.

4. Yen A, Fearneyhough P, Raimer SS, Hudnall SD. EBV associated Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis with cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:342-6.
5. Turner RR, Martin J, Dorfman RF. Necrotizing lymphadenitis: a study of 30 cases. *Am J Surg Pathol* 1983;7:115-23.
6. Dorfman RF, Barry GJ. Lymphadenitis: an analysis of 10% of cases with emphasis on differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 1988;8:329-45.
7. Dorfman RF. Histiocytic necrotizing lymphadenitis of Kikuchi and Fujimoto. *Arch Pathol Lab Med* 1987;111:1026-9.
8. Bosch X, Guilabert A. Kikuchi-Fujimoto disease. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:18.
9. Coşkun U, Yıldırım Y, Ceyhan K, Erekel S, Günel N. KIKUCHI-FUJIMOTO DISEASE. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2004;24:106-8.
10. Abdullah A, Al Salloum AA. Kikuchi disease and systemic lupus erythematosus in a Saudi child. *Ann Saudi Med* 1997;18:129-131.
11. Garcia CE, Girdhar-Gopal HV, Dorfman DM. Kikuchi-Fujimoto disease of the neck: update. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993;102:11-5.
12. Petersdorf RB, Beeson PB. Fever of unexplained origin: Report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1961;40:1-30.
13. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin - reexamined and redefined. *Curr Clin Top Inf Dis* 1991;11:35-51.
14. Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. *J Intern Med* 2003;253:263-75.
15. Bhat NA, Hock YL, Turner NO, Das Gupta AR. Kikuchi's disease of the neck (histiocytic necrotizing lymphadenitis). *J Laryngol Otol* 1998;112:898-900.
16. Martinez-Vazquez C, Hughes G, Bordon J, et al. Histiocytic necrotizing lymphadenitis, Kikuchi-Fujimoto's disease, associated with systemic lupus erythematosus. *QJM* 1997;90:531-3.
17. Santana A, Lessa B, Galvão L, Lima I, Santiago M. Kikuchi-Fujimoto's disease associated with systemic lupus erythematosus: Case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2005;24:60-3.
18. el-Ramahi KM, Karrar A, Ali MA. Kikuchi's disease and its association with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1994;3:409-11.
19. Köseoğlu RD, Güven M, Onuk Filiz N. Bir nekrotizan lenfadenitis nedeni; Kikuchi-Fujimoto hastalığı. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2006;59:182-5.