



doi • 10.5578/tt.40395
Tuberk Toraks 2017;65(4):337-341
Geliş Tarihi/Received: 01.02.2017 • Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 27.02.2017

KISA RAPOR
SHORT REPORT

Nadir görülen bir olgu: Kikuchi-Fujimoto hastalığı

Mehtap PEHLİVANLAR
KÜÇÜK¹
Hayriye BEKTAŞ AKSOY²
Savaş Sedat ÖZSU³
Ümit ÇOBANOĞLU⁴
Tevfik ÖZLÜ³

¹ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Yan Dalı, Samsun, Türkiye

¹ Intensive Care Side Branch, Department of Anesthesiology and Reanimation, Faculty of Medicine, Ondokuz Mayıs University, Samsun, Turkey

² Samsun Mehmet Aydın Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Samsun, Türkiye

² Clinic of Chest Diseases, Samsun Mehmet Aydın Training and Research Hospital, Samsun, Turkey

³ Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

³ Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Karadeniz Technical University, Trabzon, Turkey

⁴ Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

⁴ Department of Medical Pathology, Faculty of Medicine, Karadeniz Technical University, Trabzon, Turkey

ÖZET

Nadir görülen bir olgu: Kikuchi-Fujimoto hastalığı

Kikuchi-Fujimoto hastalığı (KFH) genellikle kendi kendini sınırlayan benign lenf nodu tutulumları ile seyreden, etyolojisi tam olarak aydınlatılmamış bir hastalıktır. Lenf nodu tutulumlarının ön planda olduğu özellikle lenfoma türü hastalıklarla karışabildiğinden ayrıntı tanı iyi yapılmalıdır. Kliniğimize halsizlik, eklem ağrıları, ateş, iştahsızlık, kilo kaybı, gece terlemesi semptomları ile başvuran 35 yaşında erkek hasta literatürler eşliğinde sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Kikuchi-Fujimoto hastalığı, histiositik nekrotizan lenfadenit, nedeni bilinmeyen ateş

SUMMARY

A rare case: Kikuchi-Fujimoto disease

Kikuchi-Fujimoto's disease (CFD) is a disease that usually exhibits self-limited benign lymph node involvement. Etiology of illness is not fully understood. Differential diagnosis should be performed well because lymph node involvement can be confused with lymphoma type diseases. A 35-year-old male patient with weakness, joint aches, fever, loss of appetite, weight loss, night sweating symptoms presented with the literature.

Key words: Kikuchi-Fujimoto disease, histiocytic necrotizing lymphadenitis, fever of unknown origin

Yazışma Adresi (Address for Correspondence)

Dr. Mehtap PEHLİVANLAR KÜÇÜK
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı,
Yoğun Bakım Yan Dalı, SAMSUN - TURKEY
e-mail: mehtap_phlvnlr@hotmail.com

GİRİŞ

Kikuchi-Fujimoto hastalığı (KFH) veya histiyositik nekrotizan lenfadenit (HNL); iyi huylu, tanısı tutulan lenf nodunun patolojik incelenmesiyle konulan, histopatolojik incelemesinde; karyorektik nükleer kalıntıları içeren, nekroz alanlarını çevreleyen lenfositik ve histiyositik hücre topluluklarına rastlanan, etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış bir hastalıktır (1). İlk kez 1972 yılında Japonya'da Kikuchi ve Fujimoto tarafından eş zamanlı tanımlanmış olup, sıklıkla genç kadınlarda 4:1 oranında sık görülmekle beraber klinik olarak özellikle servikal bölge lenf nodlarının büyümesi ve ateş ile karakterizedir (2). Ayırıcı tanıda başta lenfomalar olmak üzere malign hastalıklar, tüberküloz, sistemik lupus eritematoz ve diğer benign durumlar düşünülmelidir (3). Sıklığı tam olarak bilinmemekle beraber Uzak Doğu Asya ülkelerinde daha sık, ülkemizde nadir görülmektedir. Hastalık ortalama 1-6 ay içinde spontan olarak gerilemektedir. Kanıtlanmış ve spesifik bir tedavisi yoktur (4). Olguların yaklaşık %3'ünde nüks görülmekte olup ciddi komplikasyonlar ve mortalite oldukça düşüktür (5).

Bu olguyu sunmaktaki amacımız klinik olarak sebebi bilinmeyen ateş ve lenfadenopati tanısıyla izlenen hastalarda, ayırıcı tanıda nadir görülen ve benign seyirli KFH'nin de hatırlanmasını sağlamaktır. Bu açıdan bakıldığında göğüs hastalıkları pratiğinde de akıldan tutulması gerekli bir hastalık olarak kaydedilebilir.

OLGU SUNUMU

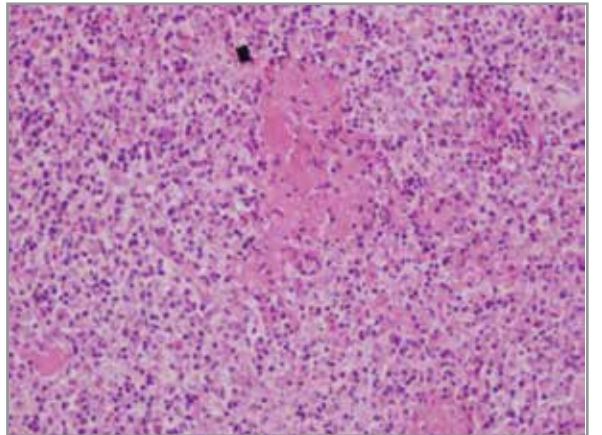
Otuz beş yaşında erkek hasta bir aydır halsizlik, eklem ağrıları, ara ara olan ateş yüksekliği, iştahsızlık, 1 ay içinde 10 kilo kaybı ve gece terlemesi yakınmaları ile kurumumuza başvurdu. Solunumsal yakınması olmayan hastanın dinlemekle akciğer sesleri normaldi, yapılan sistemik muayenesinde boyun sağ lojda yaklaşık 1 cm boyutunda ağrılı, mobil lenf nodu saptandı. Özgeçmişinde bilinen kronik bir hastalığı olmadığı, 17 paket/yılı sigara kullanımı olduğu; soy geçmişinde ise teyzesinde meme kanseri olduğu öğrenildi. Genel durumu iyi, bilinci açık, oryante ve koopere idi. PA akciğer grafisinde total vertikal uzunluk artmış, her iki kostodiyafragmatik sinüsler açık olup sağ hilus hafif dolgun görünümde idi (Resim 1). Çekilen boyun tomografisinde her iki submandibuler bez komşuluğunda, her iki ön-arka juguler zincirde yaklaşık 11 x 10 mm boyutlara ulaşan round konfigürasyonlarda birkaç adet lenf nodu ve toraks bilgisayarlı tomografi (BT)'de mediastinal 1, 2, 4R-L, 7 nolu istasyonlarda büyüğü 4R'de 18 x 17 mm boyutunda multipl lenf



Resim 1. Hastanın başvuru PA akciğer grafisi.

nodları saptanan hastanın ayırıcı tanısı için tetkikleri istendi (Resim 2). Bu arada tetkikleri devam eden hastaya seftriakson, klaritromisin ve antiinflamatuvar tedaviler başlandı. Önceden de ateşli olduğu dönemlerde parasetamol preparatları ve antibiyoterapi kürleri aldığını ifade eden hastanın genel vücut kırgınlığı ve halsizliğinin devam ettiği sorgulamadan öğrenildi.

Laboratuvar tetkiklerinde; lökosit: $4800 \times 10^3 /\mu\text{L}$, eozinofil %0.4, Hb: 12.8 g/dL, sedimentasyon: 55 mm/saat, CRP: 6.7 mg/dL, ALT: 18 U/L, ALT: 32 U/L, Anti-HIV: negatif, balgam ARB incelemesi negatif geldi. Yapılan tüberkülin deri testi (TDT) negatif saptandı. Sistemik lenf nodu yapan nedenleri araştırmak



Resim 2. Patoloji kesiti. Kesitlerde nükleer fragmanlar, hücresel debrisler ile apoptotik cisimcikler, nekroz ve histiyosit yığınları izlenmiştir (HE x200).

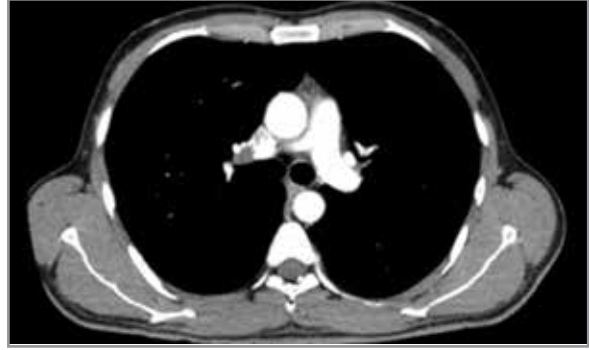
amacı ile çekilen batin ultrasonografi (USG) normaldi, kollajen doku markerları (ANA, ANCA, anti-ds DNA), Brucella Rose Bengal testi, CMV-Rubella-Toxoplasma PCR negatifti. HSV-1 IgM sınırdışı pozitif, HSV-1 IgG pozitif, EBV VCA IgG ++, EBV IgM negatif saptandı. Viral solunum yolu panelinde ise *C. pneumoniae* IgM zayıf pozitif olup diğer parametreler negatif idi. Tiroid fonksiyon testleri normaldi. Hasta boyunda mobil lenf nodu saptanması nedeni ile tanısız amaçlı örnekleme için öncelikle kulak burun boğaz kliniğine yönlendirildi. Sağ juguler yerleşimli 1 cm'lik lenf nodu eksizyonel biyopsi patoloji sonucu histiyositik nekrotizan lenfadenit; KFH ile uyumlu olarak raporlandı (Resim 3). Nonspesifik tedaviden 20 gün sonra klinik olarak düzelen, palpabl lenf nodları regrese olan hastanın kontrol PA akciğer ve toraks BT'sinde sağ hiler lenf



Resim 3. Hastanın başvuru toraks bilgisayarlı tomografisi.



Resim 4. Başvurudan bir ay sonraki PA akciğer grafisi.



Resim 5. Hastanın bir ay sonraki kontrol toraks bilgisayarlı tomografisi.

nodunda progresyon saptanmadı (Resim 4,5). Genel durumu stabil olan hastaya üç ay sonrasına kontrol önerildi.

TARTIŞMA

KFH 1972 yılında ilk kez Kikuchi tarafından "retikülin hücreli hiperplazi" ve daha sonra da aynı yıl içerisinde Fujimoto tarafından "subakut nekrotizan lenfadenit" olarak tanımlanmış, genellikle servikal lenfadenopati ve ateşle seyreden bir hastalıktır (6). Tam patogenezi bilinmemekle beraber infeksiyöz bir ajana immün T hücre ve histiyosit yanıtı ile meydana gelir. Tetikleyici ajanlar arasında EBV, human herpes virüs-6 ve 8, HIV, parvovirüs B19, paramiksovirus, parainfluenza virüs, toksoplazma gelmektedir (7). Sitotoksik CD8+ T hücrelerin primer rol aldığı apoptotik hücre ölümü, sellüler imhada öncelikli mekanizmayı oluşturmaktadır (8). Histiyositler olayda güçlendirici olarak rol oynar. Apoptozis fas-fas ligand sistemi ile uyarılır. Morfolojik görünümü yaygın karyorekzis ve nükleer artıkların eşlik ettiği yama tarzında fokal nekrotik odaklar (apoptotik body) ve bu alanların etrafında çoğalan histiyositler, immünoblastlar, yer yer plazma hücreleri ve T lenfositleri ile karakterizedir. IFN- γ ve IL-6'nın da olası rol oynayabileceği erkeklerde yapılan biyopsi ile KFH tanısı almış bir çalışma ile kanıtlanmıştır (9).

KFH öncelikle kadınlarda tanımlanmasına rağmen bizim olgumuzda da olduğu üzere erkek cinsiyette de görülebilir. Çoğu hasta 40 yaşından küçük olup Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde çalışmalarda tanımlanmış ortalama yaş 30'dur. İlk olarak iki ayrı Japon olguda tanımlanmasına rağmen tüm ırk ve etnik gruplarda görülebilir, nitekim ABD'de 88 KFH olgusunu içeren bir çalışmada, olguların %75'inin Kafkas ırkından olduğu görülmüştür (10). En sık pre-

zentasyonu ateş ve servikal lenf nodu ile başvuran genç kadın hasta şeklindedir. Düşük şiddette, persistan ve yaklaşık bir hafta kadar devam eden ateş; bizim olgumuzda da olduğu gibi başvuru yakınmalarının %30-50'sini oluşturmaktadır. Ateş ve lenfadenopati dışında eşlik edebilen diğer sistemik semptomlar; gece terlemeleri, mide bulantısı, kusma, yaklaşık kilonun %10'unu bulan kilo kaybı, ishal olarak sıralanabilir (11). Bunların dışında ve daha az sıklıkla miyalji, artralji, göğüs ve karın ağrısı, abdominal lenfadenopatiye bağlı olabilecek hepatomegali ve splenomegali görülebilir (10). Hastamızda ateş ve lenfadenopatinin yanı sıra artralji-miyalji ve kilo kaybı da mevcuttu. Hastalık en sık servikal lenf nodu tutulumuyla tanımlanmasına rağmen; aksiller, epitroklear, inguinal, intraparotid, iliak, retrokrural, çölyak, peripankreatit ve nadir olmasına karşın olgumuzda da saptadığımız şekilde mediastinal lenf nodu tutulumuyla da prezente olabilir. Olgumuzdaki gibi genelde lenf nodu boyutu 1-2 cm civarında sert, düzgün yüzeyli ve mobildir. Nadiren daha büyük boyutlara ulaşabilir (< 7 cm) (12). Aseptik menenjit, tremor-ataksi gibi akut serebellar semptomlar, panüveit, bilateral papiller konjunktivit, otoimmün hepatit, periferik nöropati, brakial nörin ile tanımlanmış nadir olgularda literatürlerde mevcuttur (13). Laboratuvar bulgularına bakıldığında genelde tam kan sayımında patolojik bulgu saptanmaz, ancak karakteristik özellik olarak lökopeni saptanabilir (14). Eritrosit sedimentasyon hızı %70 olguda > 60 mm/saat olabilir (15). Olgumuzda başvuru sedimentasyon hızı 55 mm/saat, periferik kan sayımında patoloji saptanmamıştı. Ateş ve lenfadenopati nedenleri araştırılan olguda serolojik çalışmalara bakıldığında ayırıcı tanı açısından tetkik edilmesi gerekli kollajen doku markırları (ANA, anti-ds DNA, ANCA) ve Rose Bengal testi negatif, HSV-1 IgM sınırda pozitif, EBV-CMV, Brucella-Rubella-Toxoplasma PCR, HIV serolojileri negatifti. Göğüs hastalıkları pratiğinde lenf nodu ayırıcı tanısında ilk akla gelen tüberkülozla ilgili balgam ARB-Kültür ve TDT negatifti. Aile öyküsü sorgulandığında da indeks olgu saptanmadı. Hastalığın kesin tanısı lenf nodu biyopsisi ile konulmaktadır ve özellikle lenfoma gibi daha ciddi durumların ekartasyonu amaçlı muhakkak yapılmalıdır. En başta önerilen biyopsi şekli eksizyonel biyopsidir (16,17). KFH'de mikroskopik inceleme bulguları; nodal yapıyı bozabilen parakortikal alanda koagülasyon nekrozuna sekonder bol miktarda karyorektik debrisler ve farklılaşmış histiyositlerdir. Perinodal infiltrasyon sıktır, kapsülde infiltre olabilir.

Koagülasyon nekrozu KFH tanısı için ön koşul değildir. Artmış mitotik aktiviteye sahip foküsler histiyosit, plazmositik monositler (immünohistokimyasal çalışmalarda CD68 +) immünoblastlar, lenfositler gibi farklı hücre tipleri kapsar, ancak karakteristik olarak nötrofiller ve plazma hücreleri görülmez (17,18). KFH'nin histopatolojik bulgularının SLE lenfadenitine çok benzemesi nedeniyle kendini sınırlayan bir SLE formu olduğu da öne sürülmektedir (19). Bizim olgumuzun patolojisinde yaygın histiyosit hücre infiltrasyonu, yer yer fokal nekrotik odaklar KFH ile uyumlu olarak saptanmıştı, SLE markırları ve periferik kan tablosu normal; klinik olarak SLE ilişkili semptomu olmayan hastada SLE düşünülmüdü. Ayrıca atipik sitolojinin ve tek tip hücre infiltrasyonunun olmaması ile de lenfomadan ayırımı yapıldı. Genelde karakteristik histopatolojik bulgular lenf nodlarında tanımlanmasına karşın, cilt biyopsilerinde de değişken bulgular saptanabilir. Olgumuzda ateş, lenfadenopati, mediastinal lenf nodu tutulumları dışında herhangi bir tutulum saptanmamıştı.

KFH tedavisinde ise kanıtlanmış bir yöntem yoktur. Semptomlar ortaya çıktığında analjezik, antipiretiklerle semptomatik tedavi önerilir ve genellikle 1-4 ay içerisinde kendiliğinden geriler. Persistan ciddi semptomları olan hastalar glukokortikoidlerle ya da intravenöz immünglobulinlerle tedavi edilebilirler (20). Takip eden yıllar içinde SLE ortaya çıkma olasılığı yüksek olduğu için semptomların yakın takibi gereklidir.

Klinik, laboratuvar ve patolojik bulgular beraber değerlendirildiğinde KFH tanısı koyduğumuz hastamızda lenf nodunun total çıkarılmasıyla, nonspesifik antibiyoterapi ve antiinflamatuvar tedavi ile yaklaşık 20 gün içinde semptomlarda anlamlı düzelmeye izlendi.

Sonuç olarak; ateş, lenfadenopati ve yüksek sedimentasyon hızı ile başvuran hastalarda göğüs hastalıkları pratiğinde daha sık karşılaştığımız malign lenfomalar ve tüberküloz gibi hastalıkların yanı sıra benign seyirli bir hastalık olan KFH da akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Dorfman RF. Histiocytic necrotizing lymphadenitis of Kikuchi and Fujimoto. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 1987;111:1026-9.
2. Kikuchi M. Lymphadenitis showing focal reticulum cells hyperplasia with nuclear debris and phagocytosis: A clinicopathological study. *Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi* 1972;35:379-80.

3. Chamulak GA, Brynes RK, Nathwani BN. Kikuchi-Fujimoto disease mimicking malignant lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1990;14:514-23.
4. Turner RR, Martin J, Dorfman RF. Necrotizing lymphadenitis: a study of 30 cases. *Am J Surg Pathol* 1983;7:115-24.
5. García CE, Girdhar-Gopal HV, Dorfman DM. Kikuchi-Fujimoto disease of the neck update. *Annals of Otolaryngology & Laryngology* 1993;102:11-5.
6. Aslan V, Bildirici K, Eren Ö, Gülbaş Z. Kikuchi-Fujimoto Hastalığı: Olgu sunumu. *Türkiye Ekopatoloji Dergisi* 2001;7:46-8.
7. Hudnall SD, Chen T, Amr S, Young KH, Henry K. Detection of human herpesvirus DNA in Kikuchi-Fujimoto disease and reactive lymphoid hyperplasia. *Int J Clin Exp Pathol* 2008;1:362-8.
8. Iguchi KS, Hideo Yamane, Kazuo Konishi, Masahiro Takayama, Yoshiaki Nakai, Takayuki Nakagawa, Shigetaro Shibata, Keizo Nishimura, Hiroyoshi. Apoptotic cell death in Kikuchi's disease: a TEM study. *Acta Oto-Laryngologica* 1998;118:250-3.
9. Kubota M, Tsukamoto R, Kurokawa K, Imai T, Furusho K. Elevated serum interferon and interleukin-6 in patients with necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease). *Br J Haematol* 1996;95:613-5.
10. Dorfman R, Berry G. Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis: an analysis of 108 cases with emphasis on differential diagnosis. *Semin Diag Pathol* 1988.
11. Kuo TT. Cutaneous manifestation of Kikuchi's: histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Am J Surg Pathol* 1990;14:872-6.
12. Kuo TT. A clinicopathologic study of 79 cases with an analysis of histologic subtypes, immunohistology, and DNA ploidy. *Am J Surg Pathol* 1995;19:798-809.
13. Kapoor S. Rare Complications of Kikuchi's Disease: Beyond Pain Control. *The Korean Journal of Pain* 2012;25:281-2.
14. Song JY, Cheong HJ, Kee SY, Lee J, Sohn JW, Kim MJ, et al. Disease spectrum of cervical lymphadenitis: analysis based on ultrasound-guided core-needle gun biopsy. *J Infect* 2007;55:310-6.
15. Norris AH, Krasinskas AM, Salhany KE, Gluckman SJ. Kikuchi-Fujimoto disease: a benign cause of fever and lymphadenopathy. *Am J Med* 1996;101:401-5.
16. Mannarà GM, Boccato P, Rinaldo A, La Rosa F, Ferlito A. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease) diagnosed by fine needle aspiration biopsy. *ORL* 1999;61:367-71.
17. Tsang WY, Chan JK. Fine-needle aspiration cytologic diagnosis of Kikuchi's lymphadenitis: a report of 27 cases. *Am J Clin Pathol* 1994;102:454-8.
18. Ohshima K, Karube K, Hamasaki M, Makimoto Y, Fujii A, Kawano R, et al. Apoptosis-and cell cycle-associated gene expression profiling of histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Eur J Haematol* 2004;72:322-9.
19. Papaioannou G, Speletas M, Kaloutsis V, Pavlitou-Tsiontsi A. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease) associated with antiphospholipid syndrome: case report and literature review. *Ann Hematol* 2002;81:732-5.
20. Lin D, Villegas M, Tan P, Wang S, Shek L. Severe Kikuchi's disease responsive to immune modulation. *Singapore Med J* 2010;51:e18-21.