

DOI: 10.4274/tpa.478



Kikuchi-Fujimoto hastalığı ile birlikte hemofagositik sendrom

Kikuchi-Fujimoto disease associated with hemophagocytic syndrome

Pamir Gülez, Murat Hızarcıoğlu, Ragıp Ortaç*

*Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye***Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye*

Özet

Kikuchi-Fujimoto hastalığı, ateş ve boyunda lenfadenopati ile nitelenen, çocukluk çağında nadir görülen bir hastalıktır. Hastalığın kesin tanısı sadece histolojik olarak lenf nodu biyopsi ile konulabilir. Kikuchi-Fujimoto hastalığının hemofagositik sendromla birlikteliği çok daha nadirdir. Bu makalede Kikuchi-Fujimoto hastalığıyla birlikte hemofagositik sendrom tanısı alan sekiz yaşındaki kız olgu sunulmuştur. (*Türk Ped Arş 2013; 48: 71-3*)

Anahtar sözcükler: Hemofagositik sendrom, Kikuchi-Fujimoto hastalığı, lenfadenopati

Summary

Kikuchi-Fujimoto disease is a rare condition during childhood characterized with fever and cervical lymphadenopathy. Definitive diagnosis of the disease can only be made histologically on lymph node biopsy. Hemophagocytic syndrome associated with Kikuchi-Fujimoto disease is especially rare. In this article, we present a case of an eight years old girl diagnosed as hemophagocytic syndrome associated with Kikuchi-Fujimoto disease. (*Turk Arch Ped 2013; 48: 71-3*)

Key words: Hemophagocytic syndrome, Kikuchi-Fujimoto disease, lymphadenopathy,

Giriş

Kikuchi-Fujimoto hastalığı (KFH) nadir görülen, idiyopatik, genellikle kendi kendini sınırlayabilen, etiolojisi tam olarak aydınlatılmamış bir hastalıktır. Çocuklarda çok nadirdir. Hastalık ateş ve boyunda lenfadenopati ile nitelenir, kesin tanı lenf düğümü biyopsisinin incelenmesiyle konulur (1,2). Hastalık çok nadir olarak hemofagositik sendrom (HFS) ile birlikte (3,4). Bu makalede Kikuchi-Fujimoto hastalığıyla birlikte hemofagositik sendrom tanısı alan sekiz yaşındaki kız olgu bu birlikteliğin çok ender görülmesi nedeniyle sunulmuştur.

Olgu

Sekiz yaşında kız hasta boyunda şişlik yakınması ile başvurdu. Öyküsünden daha önce hiçbir ciddi hastalık geçirmediği öğrenilen olgunun boynunun sol tarafındaki şişliğin

bir ay önce başladığı, boyutunun giderek arttığı, boynunun diğer bölgelerinde ve sol köprücük kemiğinin üzerinde de başka şişliklerin ortaya çıktığı öğrenildi. Bu süreçte ateş yüksekliklerinin de olduğu, ateşin antipiretik ilaçlar ile kolayca düşürülebildiği, ancak tekrar yükseldiği, kilo kaybının olmadığı öğrenildi.

Fizik muayenesinde vücut ısısı 38,8 °C (koltuk altı) idi. Vücut ağırlığı 21 kg (10-25 p), boyu 120 cm (25-50 p), kalp tepe atımı 92/dak, kan basıncı 100/65 mmHg idi. Solunum sayısı 28/dak, solunum sesleri olağandı. Sol supraklaviküler bölgede 4x2 cm, sol boyun bölgesinde 2x2 cm, sol arka boyun, sağ boyun bölgelerde beş-yedi adet, büyüklükleri 1 cm den küçük, ağrılı, hareketli ve yumuşak kıvamda lenf bezleri ele geldi. Diğer sistem bulguları normaldi.

Laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin 9,5 g/dL, lökosit 4 920/mm³, trombosit 285 000/mm³, lökosit formülünde polimorf hücreli lökositler %25, lenfosit %65, monosit %10 idi; periferik yaymada atipik hücrelere rastlanmadı. Eritrosit çökme hızı

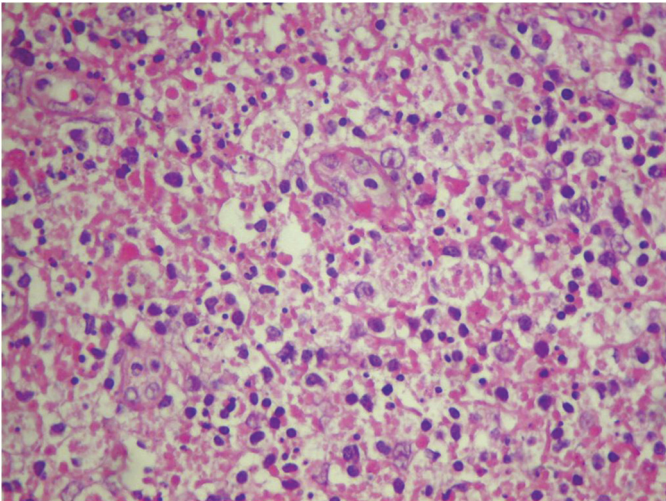
Yaşama Adresi/Address for Correspondence: Dr. Pamir Gülez, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye Tel.: +90 232 411 61 03 E-posta: drpgulez@yahoo.com.tr **Geliş Tarihi/Received:** 31.01.2011 **Kabul Tarihi/Accepted:** 10.08.2011

Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / Turkish Archives of Pediatrics, published by Galenos Publishing

(EÇH) 101 mm/sa, CRP 0,55 mg/dL, LDH 392 IU/L, ferritin 152 ng/mL idi. Karaciğer ve böbrek işlev testleri normal bulundu. Karın ultrasonografisinde (USG) patoloji saptanmayan hastanın, boyun USG'sinde sol supraklaviküler bölgede 37x23x20 mm boyutlarda bir adet; sol boyun bölge USG'sinde de en büyük çapları 23, 13 ve 11 mm olan üç adet lenf bezi belirlendi. Ön-arka akciğer grafisinde ve toraks tomografisinde patoloji saptanmadı. Yatışının ikinci gününde yapılan kemik iliği normal olarak değerlendirildi. Epstein-Barr virüs, parvovirüs B19, *Mycoplasma pneumonia*, sitomegalo virüs, toksoplazma ve rubella serolojileri, grup agglütinasyonu negatif bulundu.

Hastaya sol supraklaviküler lenf düğümünden ince iğne aspirasyonu biyopsisi uygulandı. Ancak tanısal olmayan ince iğne aspirasyonu biyopsi sitolojisi olarak değerlendirildi. Bunun üzerine olguya sol boyun lenf bezinden eksizyonel biyopsi yapıldı. Lenf düğümünün ışık mikroskopik incelemesinde normal yapının kısmen korunduğu, normal yapının ortadan kalktığı alanlarda ise içerisinde çekirdek parçaları ve hücresel artıklar içeren yama tarzında geniş nekroz odakları dikkat çekti (Resim 1). İmmünohistokimyasal incelemede ise kısmen korunan lenfoid doku alanlarında CD3+ T ve CD20+ B lenfositler normal dağılım göstermekteyken, nekroz odakları çevresindeki histiyosit kümeleri, CD68+ makrofajlar izlendi (Resim 2). Bu histopatolojik bulgular ile KFH tanısı konuldu. Elde edilen histopatolojik bulgular literatür ile uyumluydu (5,6).

Aralıklı ateş yükseklikleri devam eden olguya ibuprofen verildi. Yatışının on dokuzuncu gününde herhangi bir ek yakınması bulunmayan olguda karaciğer-dalak büyüklüğünün belirlenmesi üzerine yapılan tetkiklerinde, lökosit sayısı 2070/mm³, trombosit sayısı 82 000/mm³, serum ferritini 22 211 ng/mL, trigliseridi 285 mg/dL, fibrinojeni 262 mg/dL, LDH 285 IU/L, EÇH 51 mm/sa bulundu. Karaciğer ve böbrek işlev testleri ise normal idi. Bu bulgular ile HFS düşünüldü. Kemik iliği aspirasyonunun incelenmesinde hemofagositoz görüldü (Resim 3). Damardan immünglobülin 1 g/kg/gün iki gün verildi, üçüncü gün 30 mg/kg/gün yüksek doz metil prednizolon

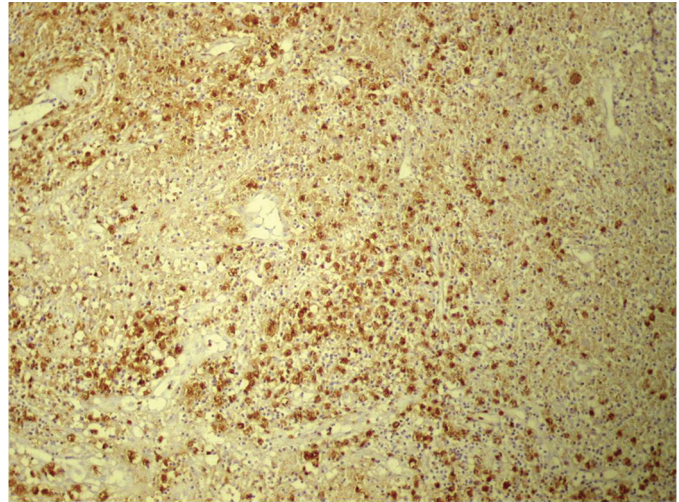


Resim 1. Yaygın nekroz ve parçalanma gösteren lenf nodu (x400,HE)

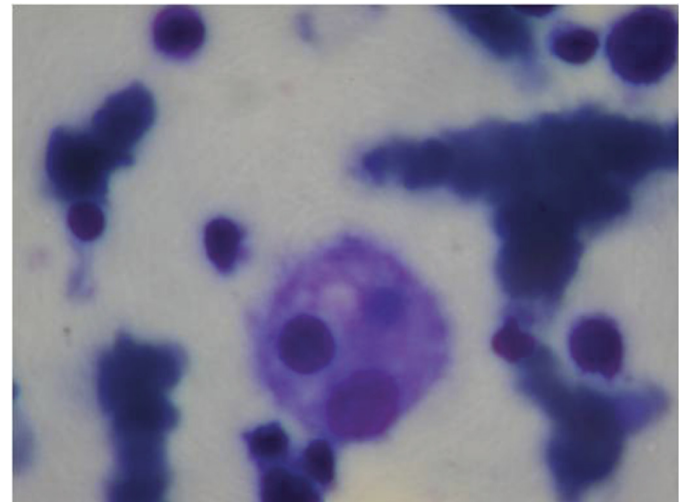
başlandı. Yoğun yüksek doz metil prednizolon tedavisinin ikinci gününde hastanın trombosit sayısı 8000/mm³ ölçüldü. Aferez ile trombosit süspansiyonu verildi. Ancak olgu akut gelişen sağa bölgesel nöbetlerinin olması, anizokori saptanması, solunumunun yüzeyselleşmesi ve bradikardi gelişmesi üzerine yoğun bakım birimine alındı. Bu sırada ölçülen kan basıncı 105/70 mmHg idi. Mekanik ventilatöre bağlandı, ancak kısa süre sonra kaybedildi. Bu sırada bakılan PT ve APTT değerleri normal bulundu. Olgunun fizik muayene bulguları ve laboratuvar sonuçları, çok kısa sürede kaybedilmesi nedenleri ile trombositopeniye bağlı kafa içi kanama sonucu kaybedildiği düşünüldü. Aile otopsiye izin vermediği için kesin ölüm nedeni belirlenemedi.

Tartışma

Kikuchi - Fujimoto hastalığı Doğu Asya'da ve 30 yaşın altındaki kadınlarda daha sık görülür, çocuklarda ise çok nadirdir. Kikuchi-



Resim 2. CD68 ile pozitif boyanmış yoğun histiyosit toplulukları (x100, DAB)



Resim 3. Kemik iliğinde hemofagositoz (x100, Giemza)

Fujimoto hastalığının etiolojisinde otoimmün ve viral nedenler üzerinde durulmaktadır. Hastalık ateş ve boyunda lenfadenopati ile nitelenir. Kesin tanı lenf düğümü biyopsinin incelenmesiyle konulur. Hastalığın özgül bir tedavisi yoktur. Ateş ve lenf düğümündeki gerginliğe bağlı ağrı varlığında steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar verilir. Ciddi lenf dışı veya yaygın hastalık varlığında, tekrarlayan hastalıkta veya daha hafif olgularda ateşin iki haftadan uzun sürdüğü durumlarda ise ağızdan steroid tedavisi kullanılır (1,2,6,7). Bir çalışmada yüksek doz metil prednizolon tedavisinin tüm olgularda hastalığı iyileştirdiği bildirilmiştir (8). Hastalığın ayırıcı tanısı özellikle lenfoma, tüberküloz ve sistemik lupus eritematoz ile yapılır. Hastalık genellikle selimdir ve 1-4 ay içinde sonlanır (1,2,7). Literatürde kaybedilen çocuk olgu sayısının çok az sayıda olduğu belirtilmektedir (1). Hastalar sitokin aracılı miyokard hasarına bağlı kalp, karaciğer tutulumuna bağlı karaciğer yetersizliği ve HFS nedeniyle kaybedilir (9). Tekrarlayan KFH'li bir olgu ise trombositopeniye bağlı kafa içi kanama nedeniyle kaybedilmiştir (10).

Kikuchi-Fujimoto hastalığı tanısı konulan ilk çocuk olgu 1990'da yayınlanmıştır (11). Yaptığımız araştırmada ülkemizden bildirilmiş ve İngilizce literatürde yer almış bir, ULAKBİM Türkçe veri tabanına giren dergilerde de yine bir çocuk KFH olgusu saptanmıştır (12,13). Buna göre hastamız ülkemizden yayınlanan üçüncü çocuk KFH hastası olup, aynı zamanda ilk çocuk KFH ile birlikte HFS hastasıdır.

Kikuchi-Fujimoto hastalığında hastalığın akut fazında bazı sitokinler çok yüksek oranlarda saptanmıştır. Bu sitokin yüksekliği HFS'de olduğu gibi aşırı histiyosit aktivasyonunu başlatır. Bu da bazı KFH'li olgularda HFS'nin gelişimini açıklayabilir (8). Literatürde çocukluk yaş grubunda KFH ile birlikte HFS tanısı konulmuş az sayıda makale olduğu görülmektedir (3,4). Bu makalelerde verilen altı hastadan sadece biri ciddi nötropeniye bağlı ağır enfeksiyon nedeniyle kaybedilmiştir (3,4). Hemofagositik sendrom tanısı hemofagositik lenfohistiyozis (HLH) çalışma grubunun 2004 yılında belirlediği tanı ölçütlerine göre yapılmaktadır. Bu grup tarafından yapılan sınıflamada ikincil HFS nedenleri arasında KFH de yer almaktadır (14). Buna göre ailevi hemofagositik lenfohistiyoz (FHL) dışındaki hastalarda, yedi gün veya daha uzun süren 38,5°C'nin üzerinde ateş, dalak büyüklüğü, periferik kanda iki-üç seride saptanan sitopeni (Hb < 9,0 g/dL, trombosit <100 000/mm³, mutlak nötrofil sayısı <1000/mm³), hipertrigliseridemi ve/veya hipofibrinojenemi, kemik iliği, dalak veya lenf bezinde hemofagositoz, doğal öldürücü (NK) hücre aktivitesinin azalması veya olmaması, hiperferritinemi (> 500 ng/mL), sCD25 (sIL2 r) yüksekliğinden (>2400 U/mL) oluşan sekiz ölçütten beşinin varlığı HFS tanısı için yeterlidir (14). Hastamızda da ateş, dalak büyüklüğü, sitopeni, hipertrigliseridemi, hiperferritinemi ve hemofagositozdan oluşan beş ölçütün varlığı gösterilmişti. Kikuchi-Fujimoto hastalığı ile birlikte HFS tedavisinde henüz bir uzlaşma yoktur. Bazı yazarlar çocuklarda erişkinlere göre daha selim seyirli olduğu

gereğesiyle tedaviye ağızdan prednizolon ve damardan immünglobülin ile başlanmasını, bu tedavilere yanıtız hastalarda HLH 2004 tedavi yöntemlerine geçilmesini önermektedir (3,4). Bazı çalışmalarda ise HFS'nin ciddi bir durum olduğu, bu nedenle tedavinin yüksek doz metil prednizolon (8), damardan immünglobülin (15) veya HLH 2004 (14) yöntemi ile yapılması önerilmektedir. Biz hastamıza daha yoğun tedavi uygulamamıza karşın olayı durduramadık ve hastayı kaybettik.

Bu makale çocukluk çağında hem bu hastalığın, hem de HFS ile birlikteliğinin çok nadir görülmesi, ayrıca ateş ve bounda lenfadenomegali ile gelen ve ilk tetkiklerinde başka bir hastalığa ait ipucu bulunmayan hastalarda bu hastalığın düşünülmesi gereğini vurgulamak amacıyla sunuldu.

Kaynaklar

1. Kükükardalı Y, Solmazgül E, Kunter E, Öncül O, Yıldırım Ş, Kaplan M. Kikuchi-Fujimoto Disease: analysis of 244 cases. Clin Rheumatol 2007; 26(1): 50-4.
2. Zou CC, Zhao ZY, Liang L. Childhood Kikuchi-Fujimoto disease. Indian J Pediatr 2009; 76(9): 959-62.
3. Lim GY, Cho B, Chung NG. Hemophagocytic lymphohistiocytosis preceded by Kikuchi disease in children. Pediatr Radiol 2008; 38(7): 756-61.
4. Kim YM, Lee YJ, Nam SO, Park SE, Kim JY, Lee EY. Hemophagocytic syndrome associated with Kikuchi's disease. J Korean Med Sci 2003; 18(4): 592-4.
5. Kuo TT. Kikuchi's disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis). A clinicopathologic study of 79 cases with an analysis of histologic subtypes, immunohistology, and DNA ploidy. Am J Surg Pathol 1995; 19(7): 798-809.
6. Hutchinson CB, Wang E. Kikuchi-Fujimoto disease. Arch Pathol Lab Med 2010; 134(2): 289-93.
7. Yalçın S, Toprak SK, Erişmiş B, Altundağ Ö, Özdemir H, Topçuoğlu N. Management of Kikuchi-Fujimoto disease using glucocorticoid: a case report. Case Report Med 2011; 2011: 230840.
8. Yoshioka K, Miyashita T, Nakamura T, Inoue T, Yamagami K. Treatment of histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease) with prolonged fever by a single course of methylprednisolone pulse therapy without maintenance therapy: experience with 13 cases. Inter Med 2010; 49(20): 2267-70.
9. Chan JK, Wong KC, Ng CS. A fatal case of multicentric Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis. Cancer 1989; 63(9): 1856-62.
10. Cheng CY, Sheng WH, Lo YC, Chung CS, Chen YC, Chang SC. Clinical presentations, laboratory results and outcomes of patients with Kikuchi's disease: emphasis on the association between recurrent Kikuchi's disease and autoimmune diseases. J Microbiol Immunol Infect 2010; 43(5): 366-71.
11. Song SY, Kwon WH, Han CH, Chung HR, Kim SY, Kwon YD. A case of subacute necrotizing lymphadenitis. J Korean Pediatr Soc 1990; 33: 714-20.
12. Emir S, Göğüş S, Güler E, Büyükpamukçu M. Kikuchi-Fujimoto disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis) confused with lymphoma in a child. Med Pediatr Oncol 2001; 37: 546-8.
13. Kantar M, Kadioğlu B, Hekimgil M, ve ark. Çocuklarda lenfadenopati ayırıcı tanısında seyrek görülen bir durum: Kikuchi-Fujimoto hastalığı. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2008; 51: 153-7.
14. Henter JL, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer 2007; 48(2): 124-31.
15. Noursadeghi M, Aqel N, Gibson P, Pasvol G. Successful treatment of severe Kikuchi's disease with intravenous immunoglobulin. Rheumatology (Oxford) 2006; 45(2): 235-7.