

Bir nekrotizan lenfadenitis nedeni; Kikuchi-Fujimoto hastalığı

A cause of necrotizing lymphadenitis Kikuchi Fujimoto Disease

Reşit Doğan Köseoğlu¹, Mehmet Güven², Nurper Onuk Filiz¹

¹Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji
Anabilim Dalı, Tokat

²Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun
Boğaz Anabilim Dalı, Tokat

Farklı nedenlerden kaynaklanan nekrotizan lenfadenopatiler ile patoloji rutin pratiğinde karşılaşılmaktadır. Ülkemizde nadir olarak görülen bir nekrotizan lenfadenitis olan Kikuchi-Fujimoto Hastalığı (KFH)'na daha çok Uzak Doğu Asya'da rastlanılmaktadır. Kadınlarda 2 kat daha sık görüldüğü rapor edilen KFH daha çok servikal lenfadenomegali ve üst solunum yolu enfeksiyonu belirtileri ile kendisini belli etmektedir. Lökopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve sedimentasyon yüksekliği laboratuvar bulgularıdır.

Onbeş gündür ateş, halsizlik, boğaz ve eklem ağrıları ile merkezimize başvuran 38 yaşında erkek hastamızda sedimentasyon 40mm/saat ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik saptandı. Ayrıca fizik muayenede sol servikal bölgede multiple lenfadenopatilerin varlığı nedeni ile lenf düğümü insizyonel biyopsi işlemi yapıldı. Biyopsinin değerlendirilmesinde yaygın nekroz alanları ile lenfoblastik ve histiositik hücre infiltrasyon alanları ve yaygın nekrotik debris izlendi. Polimorfonükleer lökositik infiltrasyon görülmedi. Bu bulgular temelinde olgumuz nekrotizan lenfadenitis-KFH hastalığı ile uyumlu olarak rapor edildi.

Etiyolojisi bilinmeyen, kendi kendini sınırlayan bu hastalık, histopatolojik incelemede lenfoma ile karışabilir. Bu nedenle benign lenfadenopatilerin ayırıcı tanısında KFH'nın hatırlanması gerekir.

Anahtar sözcükler: **Nekrotizan lenfadenitis, Kikuchi-Fujimoto hastalığı**

Necrotizing lymphadenopathies arised from the different causes could be encountered in the routine surgical histopathology practice. Kikuchi-Fujimoto disease (KFD) rarely seen in our country is a necrotizing lymphadenitis and frequently encountered in Far East Asia. The women are affected by KFD, two times more frequently. KFD are clinically presented with lymphadenomegaly and findings of upper respiratory tract infection. Leukopenia, elevated liver function tests and high erythrocyte sedimentation rate are laboratory findings of KFD.

A thirty-eight years old male patient was admitted to our center with fever, weakness, sore throat and arthralgia during the previous fifteen days. Erythrocyte sedimentation rate was 40 mm/h and liver function tests were in high values. The lymph node inscional biopsy was performed due to the presence of multiple lymphadenopathies in the left cervical region on physical examination. In evaluating of the biopsy, extensive necrosis areas, lymphoblastic and histiocytic cell infiltrations were observed. Polymorphonuclear leukocyte infiltration was seen. On the basis of these histopathological findings, our case was reported as "necrotizing lymphadenitis"-KFD.

This self limited disorder with unknown etiology could be misdiagnosed as lymphoma on histopathological examination. For this reason, KFD should be kept in mind in differential diagnosis of benign lymphadenopathies.

Key words: **Necrotizing lymphadenitis, Kikuchi-Fujimoto disease**

Geliş tarihi: 25.07.2006 • Kabul tarihi: 25.09.2006

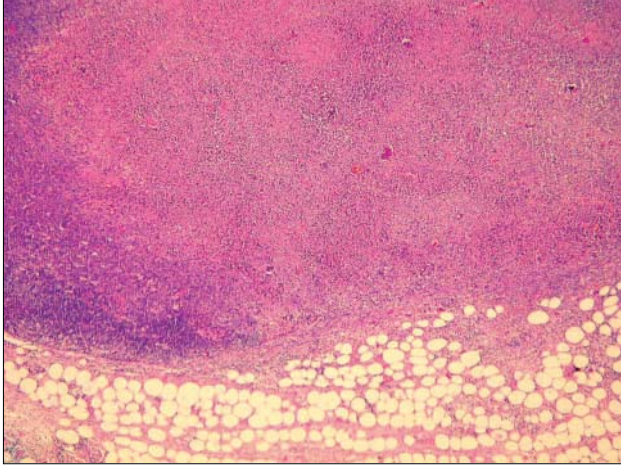
Yazışma adresi

Reşit Doğan Köseoğlu
Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı,
60100 Tokat

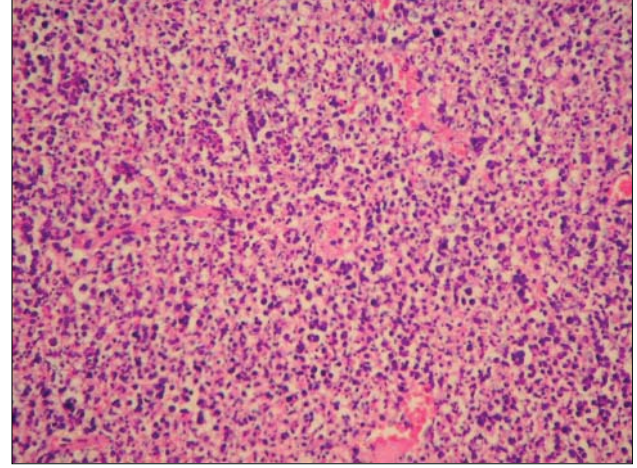
Tel : (356) 212 95 00/1180
Faks : (356) 213 31 79
E-posta : residdogan@hotmail.com

Kikuchi Fujimoto hastalığı (KFH) ilk kez 1972'de Japonya'da Kikuchi ve Fujimoto tarafından tanımlanmıştır (1,2). Uzak Doğu Asya ülkelerinde daha sıklıkla görülen nadir bir hastalıktır (3-5). Dünyanın diğer bölgelerinde de seyrek olarak rapor edilmiştir (4). Hastalık nekrotizan lenfadenitis, Kikuchi hastalığı, histiositik nekrotizan lenfadenitis gibi farklı isimler ile anılmaktadır (4). Hastalık ülkemizde nadirdir (5).

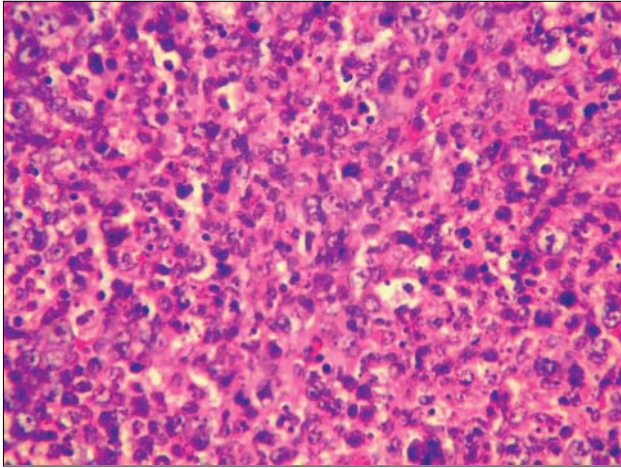
Ateş, halsizlik, eklem ağrıları, gece terlemeleri ve boyunda şişlik şikayeti ile merkezimize gelen 38 yaşındaki erkek hastamızda yapılan lenf düğümü biyop-



Şekil 1. Lenf düğümünde özellikle parakortikal alanları tutan geografik nekroz sahaları (HE, X5)



Şekil 2. Nekroz alanlarında yaygın karyorektik debris varlığı (HE, X10).



Şekil 3. Nekroza komşu sahalarda immünoblastik hücre infiltrasyonu (HE, X30).

sisinin değerlendirilmesi ile tanısını koyduğumuz Kikuchi-Fujimoto hastalığını burada takdim ediyoruz.

Olgu Sunumu

On beş gün süren ateş, halsizlik ve boğaz ağrısı şikayetleri ile Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz polikliniğine başvuran 38 yaşındaki erkek hasta 15 gündür amoksisilin-klavulonat, siprofloksasin ve parasetamol preparatları kullandığını, özellikle parasetomolu kullandıktan sonra geçici olarak ateşinin düştüğünü fakat sonra yeniden yükseldiğini diğer şikayetlerinde bir düzelmeyen olmadığını ifade etti. Eklem ağrıları, iştahsızlık ve kilo kaybı tanımlayan hastanın fizik muayenesinde boyun sol tarafta multiple lenfadenopatiler ve hepatomegali saptandı. Hastanın sedimentasyon hızı 44 mm/h, sensitif CRP 38,6 mg/l (normal değer; 0-5 mg/l), romatoid faktör 9,5 IU/ml (normal değer; 0-15 IU/ml), ALT 64 U/l (normal değer 20-55 U/l), GGT 91 U/l (normal değer 5-

85 U/l), LDH 323 U/l (normal değer; 100-200 U/l) olarak saptandı. Hastanın periferik yaymasında nötrofili (%71,4) ve eozinopeni (%0,2) mevcut idi. Hastada C-ANCA ve heterofil antikor negatif idi. Balgamda AARB saptanmadı.

Boyun ultrasonografisinde (USG) sol tarafta anterior üçgende 8x4 mm, posterior üçgende 20x9 mm ve anterior üçgende 29x10 mm boyutlarında multiple lenfadenopatiler saptandı. Batın USG'de karaciğer longitudinal uzunluğu 183 mm olarak saptanarak grade II hepatosteatoz ile uyumlu olacak şekilde karaciğer boyutunda artma rapor edildi. Ayrıca dalak anteroposterior boyutu 125 mm olarak ölçülüp minimal derecede artmış olduğu yorumu yapıldı.

Olgunun antibiyoterapiye rağmen düzelmeyen semptomları ve boyundaki lenfadenopatileri nedeni ile sol boyun posterior servikal üçgende lenf düğümünden yapılan insizyonel biyopsisi Patoloji Anabilim Dalı'nda histopatolojik olarak değerlendirildiğinde özellikle parakortikal alanlarda geografik koagülasyon nekrozu alanları (Şekil 1) içinde yaygın karyorektik debris varlığı (Şekil 2) ile nekroz alanları kenarlarında fokal yoğun olarak histiositik, immünoblastik (Şekil 3) ve daha seyrek olmak üzere plazmositik hücre infiltrasyonları dikkati çekti. Lenf düğümü normal yapısı kısmen korunmuş özellikte idi. Arada reaktif hiperplastik özellikte germinal merkez formasyonları mevcut idi. Nekroz alanlarında ve çevresinde polimorfonükleer lökositler izlenmedi. Bulgular nekrotizan lenfadenitis ile uyumlu olarak değerlendirildi. Parafin kesitlerde immünohistokimyasal olarak gerçekleştirilen EBV-LMP analizinin sonucu negatif idi. Klinik ile bulgular korele edildiğinde olgunun Kikuchi-Fujimoto hastalığı ile uyumlu olarak değerlendirilmesine karar verildi. Antibiyotik tedavisi kesilen, antipiretikler ile destek tedavi sağlanan ve istirahat verilen hastanın semptomları 1 hafta içinde azalma gösterdi. Ateşi kontrol altına alınan, eklem ağrıları ve halsizliği büyük

ölçüde geçen hasta kontrol altında tutulmaya devam edilmektedir.

Tartışma

KFH'nın patogenezi tam olarak anlaşılammakla birlikte etiyojisinde viral ajanlar, değişik antijenlerin tetiğini çektiği hiperimmün yada otoimmün mekanizmalar ile apopitozisin rol aldığı ileri sürülmektedir (4,5). Viral etiyojide sıklıkla durulmuş olup özellikle Herpes virüs ailesi yaygın biçimde araştırılmıştır (3). Ancak hem serolojik, hem moleküler düzeyde yapılmış çalışmalarda münferit pozitiflikler dışında viral etiyojide kanıtlanamamıştır. Ancak hastalığın antibiyoterapiden fayda görmemesi, kendiliğinden sınırlanması, üst solunum yolu infeksiyonu belirtileri ve viral hastalıklarda görülen karakterde ateşin görülmesi viral etiyojideyi yine de gündemde tutmaktadır (3,4). Yine bazı immünohistopatolojik ve moleküler çalışmalarda lenf düğümlerindeki lenfoblastik hücre infiltrasyonunun ağırlıklı olarak T-lenfosit (özellikle CD8 pozitif T lenfositler) özelliğinde olması (4,6), bir KFH hastalığı olgusunda lenf düğümündeki histiositlerde alfa-interferonun saptanması (7), bir başka olguda EBV viral genomunun periferik mononükleer hücrelerde saptanması (8), HIV ve HTLV-1 pozitif nadir bazı olgularda KFH hastalığının tanımlanmış olması (9) ve ayrıca Parvovirüs B 19 infeksiyonunun bir KFH olgusunda gözlenmesi (10) viral etiyojinin tartışmalı da olsa sorgulanmaya devam etmesine neden olan çalışmalardan bir kısmının sonuçlarıdır.

Ultrastrüktürel çalışmalar ile SLE ve KFH hastalığı olgularının lenfosit, histiosit ve endotel hücrelerinde benzer tubuler retiküler yapıların varlığına dikkat çekilmektedir (11). Bazı otörler KFH'nın virüs ile infekte transforme lenfositlerin tetiklediği kendiliğinden sınırlanan bir otoimmün hastalık olduğu hipotezini geliştirmişlerdir (12).

KFH'da hücre ölüm mekanizmaları literatürde yaygın biçimde çalışılmamıştır. Oshima ve ark.'nın çalışmasında proliferasyon gösteren CD8+ T lenfositlerin, Fas ve perforine aracılı apopitozis sürecinde nekroza yol açan ve nekroza uğrayan hücreler olarak rol oynadıklarını ve KFH'nın patogenezinde apopitozisin yer alabileceğini rapor etmişlerdir (13).

Kadınlarda erkeklere göre daha sıklıkla görüldüğü bildirilen KFH özellikle genç adult kadınlarda rapor edilmektedir (3-5). Son raporlarda ise erkek kadın oranınının 1/1'e yaklaştığı belirtilmektedir (14,15).

Akut yada 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, ishal, kusma, boğaz ağrısı, kilo kaybı, iştahsızlık, miyalji rastlanan diğer bulgular-

dır. Karakteristik ve en sıklıkla rastlanan bulgu özellikle posterior servikal üçgende lokalize lenfadenopatidir (4,5). Olguların çok büyük kısmında lenfadenopati tek bir bölgede saptanır iken nadir de olsa yaygın lenfadenopati rapor edilmiştir (4,5). Hepatosplenomegali siktir (16). Ancak ekstrasnodal tutulum literatürde nadir olarak rapor edilmiştir (16,14).

Laboratuar bulguları olarak lökopeni, transaminazlarda yükselme, eritrosit sedimentasyon hızında artış dikkati çekmektedir (4,5). Sedimentasyondaki artış genelde hafif yada orta derecededir. Periferik kanda atipik lenfositlere rastlanabilir (15).

Hastalık bir kaç ayda kendini sınırlayan özellikte olmakla birlikte ilerleyen hatta fatal seyirli nadir olgular rapor edilmiştir. Nüks % 3-4 oranında görülebilir (16).

Sunmakta olduğumuz olgu daha çok üst solunum yolu infeksiyonu belirtileri ile hastaneye başvurmuştur. Sedimentasyonu 40 mm/h olarak ölçülmüş, karaciğer transaminazlarında da yükseklik saptanmıştır. Olgumuzda lenfadenopati servikal bölgede ancak multiple olarak mevcut idi. Olgumuzda ayrıca hepatosplenomegali saptandı. Olgumuz çoğu klinik ve laboratuar özelliği ile literatürde sunulmuş olan olgularla benzer idi.

Kesin tanı için lenf düğümü eksizyonel yada insizyonel biyopsisi gereklidir. Lenf düğümü aspirasyon sitolojisinin duyarlılığı %56,25 olarak rapor edilmiştir (17). Yanlış tanı oranı %40 olarak belirtilmiş ve en çok non-Hodgkin lenfomalar ile karışma riskinin bulunduğu bildirilmiştir (16).

Hastalığın histopatolojik karakteristik özelliği lenf düğümü normal yapısını kısmen distorsiyone eden parakortikal alanlarda geografik nekroz, karyorektik debris ve polimorfonükleer lökositlerin eşlik etmediği histiositler ve immünoblastlardan oluşan sellüler infiltrasyondur. Mitozlar sık olarak izlenir. Özellikle immünoblast ve lenfoblastların yoğun olduğu sahalarda sık mitotik aktivite non-Hodgkin lenfoma yanlış tanısına neden olabilir. Belirgin hücresel atipi ve monomorfik görünümün olmaması ile lenfomadan ayırım mümkün olmaktadır (4,5). İzlenen lenfositlerin büyük kısmı T-lenfositlerdir. Özellikle CD8+ T-lenfositler CD4+ T-lenfositlere göre daha baskın olarak izlenmişlerdir (14). Lenfoma ile ayırimda yardımcı bir diğer parametre de T-hücre reseptör reanjanmanının olmaması ile lenfoma tanısının ekarte edilmesi gösterilmektedir (18).

Bir diğer ayırıcı tanı sorunu SLE ile yaşanmaktadır. Yaygın nekroz ve karyoreksizin SLE'de de var olmasına rağmen plazma hücre infiltrasyonunun yoğun olarak izlenmesi ve hematoksilen cisimlerinin varlığı SLE yönünde olgunun değerlendirilmesi için önemli bulgulardır (16). Kedi tırmığı hastalığı ile de karışabilme potansiyeli mevcuttur. Ancak nekrozlar çevresinde histiositlerin palizatlanma gös-

termesi ve polimorfonükleer lökositlerin yaygın biçimde nekroz alanları içinde görülmesi kedi tırnağı hastalığını destekleyen bulgulardır. Tüberküloz lenfadenitisi kendini karakteristik kazeifikasyon nekrozu gösteren epitelooid granülomları ve Langhans tipi dev hücreleri ile belli etmesine rağmen yaygın nekroz ve sellüler debris gösteren olgularda dikkatli olunması önemlidir (5).

Olgumuzda da yaygın geografik nekroz alanları ile yaygın karyorektik debris izlendi. Nekroz etrafında geniş fokal alanlar halinde izlenen immünoblastik/lenfoblastik ve histiositik hücre infiltrasyon alanlarında sık olarak mitozların izlenmesi bir lenfoma infiltrasyonu ihtimaline karşı uyarıcı olmuştur. Ancak atipinin belirgin olmaması, monomorfizmin izlenmemesi ve karakteristik diğer histopatolojik bul-

guların varlığı ile lenfoma tanısı ekarte edilmiştir. Yine kedi tırnağı hastalığından da, nötrofillerin olmaması, histiositlerin palizatlanma bulgusu göstermemesi ve kedi ile temas anamnezinin olmayışı ile ayırıcı tanı yapılmıştır.

Tedavisi destek tedavisinden ibaret olan KFH gürültülü klinik başlangıç ve servikal lenfadenopati ile kendini belli eder. Antibiyotiklerden fayda görmemekte olup sadece antipiretikler ile ateşin düşürülmesi mümkün olabilmektedir. Lenf düğümünden yapılacak eksizyonel biyopsiden deneyimli patolog tarafından hızla ve doğru bir biçimde ayırıcı tanı yapılarak tanının konması, hem gereksiz çok sayıda laboratuvar tetkikinin yapılmasını hem de hastanın gereksiz spesifik tedaviler almasını engelleyecektir.

Kaynaklar

1. Kikuchi M. Lymadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytes: a clinicopathological study. *Acta Hematol Jpn* 1972;35:379-380.
2. Fujimoto Y, Kozimo Y, Yamaguchi K. Cervical subacute necrotizing lymphadenitis: a new clinicopathologic entity. *Naika* 1972;20:20-27.
3. Huh J, Chi HS, Kim SS et al. A study of the viral etiology of histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease). *J Korean Med Sci* 1998;13:27-30.
4. Bosch X, Guilabert A. Kikuchi-Fujimoto disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2006 May 23;1(1):18.
5. Çoşkun U, Yıldırım Y, Ceyhan K ve ark. T. *Klin Tıp Bilimleri* 2004;24:106-108.
6. Takakuwa T, Ohnuma S, Koike J et al. Involvement of cell mediated killing in apoptosis in histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fuchimoto disease). *Histopathology* 1996;28:41-8.
7. Sumiyoshi Y, Kikuchi M, Takeshita M et al. Alpha-interferon in Kikuchi's disease. *Virchows Archiv. B, Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1991;61:201-207.
8. Hirai M, Tanaka K, Hasuike T et al. Detected Epstein-Barr virus genome using polymerase chain reaction in peripheral mononuclear cells-subacute necrotizing lymphadenitis (Japanese) *Rinsho Byori-Japanese J Clinical Pathol* 1995;43:181-186.
9. Pileri AS, Pileri A, Yasukawa K et al. The Karma of Kikuchi's disease. *Clin Immunol* 2005;114:27-29.
10. Meyer O, Kahn MF, Grossin M et al. Parvovirus B19 infection can induce histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease) associated with systemic lupus erythematosus. *Sarcoidosis* 1991;8:170-171.
11. Dorfman RF. Histiocytic necrotizing lymphadenitis of Kikuchi and Fujimoto. *Arch Pathol Lab Med* 1987;111:1026-1029.
12. Imamura M, Ueno H, Matsuura A et al. An ultrastructural study of subacute necrotizing lymphadenitis. *Am J Pathol* 1982;107:292-299.
13. Oshima K, Shimazaki K, Kume T et al. Perforin and Fas pathways of cytotoxic T-cells in histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Histopathology* 1998;33:471-478.
14. Bosch X, Guilabert A, Miquel R et al. Enigmatic Kikuchi-Fujimoto disease: a comprehensive review. *Am J Clin Pathol* 2004;122:141-152.
15. Lin HC, Su CY, Huang CC et al. Kikuchi's disease. A review and analysis of 61 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;128:650-663.
16. Ramirez AL, Johnson J, Murr AH. Kikuchi-Fujimoto's Disease: An easily misdiagnosed clinical entity. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;125:651-653.
17. Sun-wing Tong TR, Chan OW, Lee K. Diagnosing Kikuchi Disease on fine needle aspiration biopsy: a retrospective study of 44 cases diagnosed by cytology and by histopathology. *Acta Cytologica* 2001;45:953-957.
18. Lin CW, Chang CL, Li CC, Chen Y, Lee WH, Hsu SH. Spontaneous regression of Kikuchi lymphadenopathy with oligoclonal T-cell populations favors a benign immune reaction over a T-cell lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2002;117:627-635.

