

NADİR RASTLANAN BİR LENFADENOMEGALİ NEDENİ: KIKUCHİ-FUJİMOTO HASTALIĞI

Reyhan Diz KÜÇÜKKAYA*, Öner DOĞAN**, Mustafa Nuri YENEREL*,
Abdullah HACİHANEFİOĞLU*, Mehmet TURGUT*, Meliha NALÇACI*,
Günçağ DİNÇOL*

ÖZET

Kikuchi-Fujimoto hastalığı (KFH) veya histiositik nekrotizan lenfadenit, klinik ve histolojik bulgularıyla lenfoma, sistemik lupus eritematozus ve tüberküloz ile karışabilen nadir bir lenfadenomegali nedenidir. Çeşitli viral, parazitik ve otoimmün hastalıklar suçlanmakla beraber, KFH'nın etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Hastalar genellikle servikal lenfadenomegali, ateş ve kilo kaybı ile başvurmaktadırlar. Laboratuvar bulguları arasında nötropeni, lenfositoz, eritrosit sedimentasyon hızında artma sayılabilir. Histolojik incelemede tutulan lenf ganglionları hipersellülerdir; immünoblastlar, histiositler ve plazmasitoid hücreler ile infiltrasyon ve nekroz alanları dikkat çekicidir. Hastalığın kliniği selim seyrederek, herhangi bir tedavi gereksizden kendiliğinden iyileşir. Bu yazıda servikal lenfadenomegaliler ile başlayan, lenfoma şüphesiyle sevk edilen ve KFH saptanan dört olgu bildirilmektedir. Lenf ganglion biyopsilerinin histolojik incelemesinde KFH'nın tipik bulguları saptanmıştır. İlk olguda lupus antikoagülantının saptanması, üçüncü olguda da toksoplazma IgM antikorlarının yüksek olması hastalığın değişik etyolojiler ile gelişebildiğini desteklemektedir. Dört olgu da tedavi uygulanmaksızın kendiliğinden iyileşmiştir.

Anahtar kelimeler: Kikuchi-Fujimoto hastalığı, histiositik nekrotizan lenfadenit

SUMMARY

A Rare Cause of Lymph Node Enlargement: Kikuchi-Fujimoto Disease. Kikuchi-Fujimoto disease (KFD) or histiocytic necrotizing lymphadenitis is a rare cause of lymph node enlargement that can clinically and histologically mimic lymphoma, systemic lupus erythematosus, and tuberculosis. The etiology of KFD is unknown although several investigators postulate viral, parasitic and autoimmune etiologies. Patients usually present with servical lymph node enlargement, fever, and weight loss. Laboratory findings include neutropenia, lymphocytosis, and a high erythrocyte sedimentation rate. Histologically involved lymph nodes are hypercellular and show a mixed cellular proliferation consisting of immunoblasts, histiocytes and plasmacytoid cells with zones of necrosis. The clinical course is invariably benign and resolves without intervention in weeks to months. Here we report four cases of KFD who had referred to our hospital with suspicion of lymphoma and presented with cervical lymphadenomegaly. Histologic evaluation of lymph nodes showed characteristic findings of KFD. The presence of lupus anticoagulant in first case, and high titers of toxoplasma IgM antibodies in the third case favor different etiology. All four cases recovered without specific therapy.

Key words: Kikuchi-Fujimoto disease, histiocytic necrotizing lymphadenitis

GİRİŞ

Kikuchi-Fujimoto hastalığı (KFH) veya diğer adıyla histiositik nekrotizan lenfadenit, ilk kez 1972'de iki Japon araştırmacı grubu (Kikuchi ve arkadaşları, Fujimoto ve arkadaşları) tarafından bağımsız olarak tanımlanan, klinik ve patolojik bulguları lenfoma ve tüberküloz ile karışabilen ancak selim seyreden ve kendiliğinden iyileşen bir lenfadenomegali nedenidir⁽¹⁰⁾. Özellikle Asya kökenli genç kadınlarda görülmektedir. Hastalık çoğunlukla tek bir lenf ganglionu bölgesinde, genellikle de servikal lenf ganglionlarında büyüme ile başlamaktadır. Nadir olarak generalize lenfadenomegali olarak başlayabilmektedir. Klinik bulgular arasında ateş, ter-

den ve kendiliğinden iyileşen bir lenfadenomegali nedenidir⁽¹⁰⁾. Özellikle Asya kökenli genç kadınlarda görülmektedir. Hastalık çoğunlukla tek bir lenf ganglionu bölgesinde, genellikle de servikal lenf ganglionlarında büyüme ile başlamaktadır. Nadir olarak generalize lenfadenomegali olarak başlayabilmektedir. Klinik bulgular arasında ateş, ter-

leme, kilo kaybı, iştahsızlık, bulantı ve grip benzeri semptomların olması hastalığın viral infeksiyonlarla, tüberküloz ve lenfoma ile karışmasına neden olur (2,8,10).

Ülkemizde şimdiye kadar KFH tanısı konmuş tek bir vaka bildirilmiştir (3). Bu yazıda polikliniğimize lenfadenomegali tetkiki amacıyla gönderilen ve patolojik incelemede KFH saptanan dört olgu sunulmakta ve literatür bilgileri özetlenmektedir.

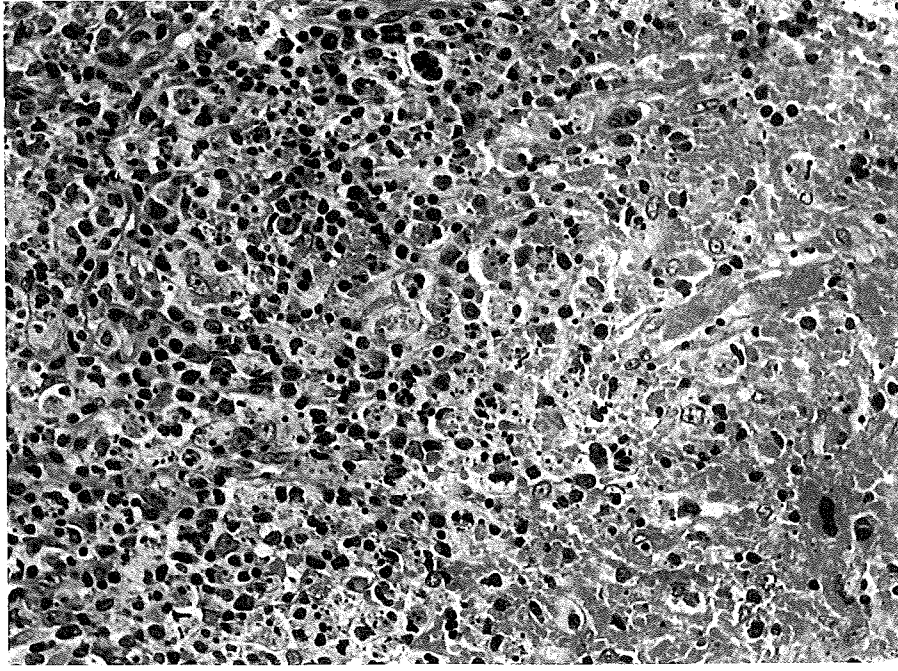
OLGU SUNUMLARI

Olgu-1: NÖ, 25 yaşında bayan hasta. Nisan 2000'de ateş, halsizlik, kilo kaybı, terleme, bulantı, boyun sağ tarafında şişlik yakınmaları ile başvurdu. Yaklaşık 3 ay önce şikayetleri başlayan hasta değişik antibiyotikler kullanmasına rağmen zaman zaman 39°C'a kadar yükselen ateşi devam etmiş. Üç ay içinde 4 kg kilo kaybı ve boyun sağ tarafında şişme ortaya çıkması üzerine lenfoma düşünülerek kliniğimize sevk edilmişti. Öz ve soy geçmişinde bir özellik bulunmayan hastanın fizik muayenesinde yüksek ateş (38 °C) ve mukozalarda solukluk mevcuttu. Ateşe neden olabilecek fokal bir infeksiyon kaynağı saptanmadı. Sağ servikal bölgede 3 cm çapında orta sertlikte ve ağrısız tek bir lenfadenomegali, her iki aksiller bölgede en büyüğü 1 cm çapında olan polimikro lenfadenomegaliler palpe edildi. Fizik muayenede başka bir bulgu yoktu. Hemogramda normokrom normositer anemi (hemoglobin 10.8 gr/dl, hematokrit %32.9, MCV 86 fl), lökopeni (total lökosit 2800/mm³, granülosit 2000/mm³) saptandı, trombosit değeri (280.000/mm³) ve retikülosit (%1.2) normaldi. Periferik yaymada %35 oranında büyük granüllü lenfosit görüldü. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) 120 mm/saat, LDH 1593 IU/l, SGOT 61 IU/L, SGPT 41 IU/L, direkt antiglobulin testi negatif, haptoglobulin düzeyi normal bulundu. Protein elektroforezinde poliklonal gama globulin artışı dikkati çekti

(total protein 10.4, albumin 4.15, gama globulin 3.97 gr/dl). Hastanın hemostaz testlerinde PT 13.4 (normali 12.7) sn, PTT 45.4 (normali 33) sn, TT 19 (normali 17) sn, fibrinojen 363 (normali 200-400) mg/dl idi. Kanama eğilimi tarif etmeyen hastanın, PTT değeri tekrarlanan testlerde uzun bulununca yapılan ek testlerle lupus antikoagülanı varlığı saptandı. ANA, dsDNA negatif, antikardiolipin antikorları negatif, anti EBV, CMV ve toksoplazma IgM negatif, IgG pozitif bulundu. Kantitatif immünoglobulin ölçümünde IgA ve IgE normal, IgG 3810 (üst sınır erişkin için 1912) mg/dl, IgM 335 (üst sınır erişkin için 196) mg/dl bulundu. Hastanın periferik kandan yapılan lökosit immünofenotiplemesinde CD3 %69, CD4 %33, CD8 %44, CD4/CD8 oranı 0.76, CD16/56 %22, CD57 %18, CD25 %15, CD3-CD45RA %35, CD3-CD45RO %59 olarak bulundu. Tanı amacıyla hastaya servikal lenf ganglionu biyopsisi yapıldı. İTF Patoloji Anabilim Dalı'nda yapılan incelemede KFH ile uyumlu histiositik nekrotizan lenfadenit saptandı (Resim 1 ve 2). Analjezik, antipiretik ve antiemetik ilaçlar ile şikayetleri bir ay içinde giderek azaldı ve kayboldu. Altıncı ay sonunda lupus antikoagülanı negatifleşti, ESR 50 mm/saat oldu, gama globulin düzeyi 2 gr/dl'ye geriledi.

Olgu-2: KA, 27 yaşında erkek hasta, Kasım 1997'de boyun iki tarafında yaklaşık üç aydır devam eden ve büyüme eğilimi gösteren şişlikler ile başvurdu. Ateş, terleme veya kilo kaybı yakınmaları yoktu. Özgeçmişinde özellik olmayan hastanın babası hepatosellüler karsinom nedeni ile vefat etmişti, iki erkek kardeşinde hepatit B virüsüne bağlı karaciğer sirozu mevcuttu. Fizik muayenede her iki servikal bölgede çapları 0.5-1 cm arasında değişen çok sayıda, ağrısız lenfadenomegali saptandı. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Hemogram ve periferik yayma normal sınırlarda bulundu (hemoglobin 15.1 gr/dl, hematokrit %42.3, MCV 82 fl, total

Resim 1. Fibrinoid görünümlü nekroz ve çevresinde apoptotik değişiklikler ile karakterize nekrobiotik alan (HE, x310)



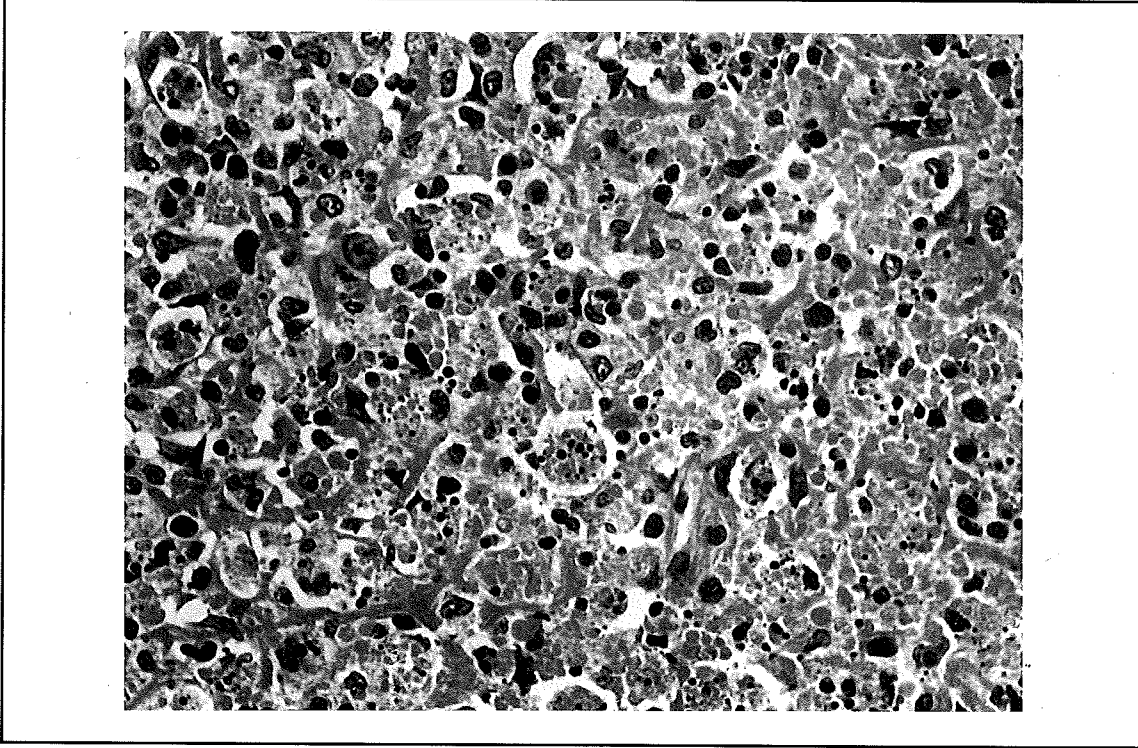
lökosit 4700/mm³, granülosit 3000/mm³, lökosit formülü normal, trombosit 280.000/mm³). ESR 18 mm/saat, biyokimyasal incelemeleri normal ve viral hepatit göstergeleri negatif bulunan hastanın toraks ve batin tomografisinde lenfadenomegalilere rastlanmadı. Sol servikal lenf ganglionu biyopsisi KFH ile uyumlu bulundu. Semptomatik tedavi ile takip edilen hastanın lenfadenomegalileri 3 ay daha devam etti ve şikayetlerin başlangıcından yaklaşık 6 ay sonra tamamen kayboldu. Üç yıllık takibi sırasında herhangi bir sorunu olmadı.

Olgu-3: BT, 23 yaşında kadın hasta, Kasım 1999'da suboksipital ve servikal en büyüğü 1 cm çapında olan çok sayıda lenfadenomegaliler ile başvurdu. Ateş, kilo kaybı gibi yakınmaları yoktu. Hemogram ve periferik yayma normal sınırlarda bulundu (hemoglobin 14.8 gr/dl, hematokrit %38, MCV 84 fl, total lökosit 6200/mm³, granülosit 4800/mm³, lökosit formülü normal, trombosit 196.000/mm³). ESR ve biyokimyasal in-

celemeleri normal bulunan hastanın, toraks bilgisayarlı tomografisinde mediastende 3 adet 1 cm boyutlarında lenfadenomegali saptandı. Lenfoma ön tanısı ile servikal lenf ganglionu biyopsisi yapıldı. Patolojik incelemede histiositik nekrotizan lenfadenit saptandı. Bu sırada yapılan mikrobiyolojik incelemelerinde toksoplazma IgM ve IgG (IFA ile) 1/1000 dilüsyon üzerinde pozitif bulundu. Göz muayenesinde herhangi bir patoloji saptanmadı. Lenf ganglionunu toksoplazmaya özgü bulgular açısından tekrar değerlendirildi, ancak belirgin bir özellik saptanmadı. Hasta tedavisiz takip edildi. Üç ay sonunda tomografi kontrolleri ile lenfadenomegalilerin tamamen kaybolduğu görüldü. Toksoplazma IgM antikor titrelerinin giderek düşmesi, akut infeksiyon lehine yorumlandı.

Olgu-4: İD, 28 yaşında erkek hasta, Ekim 1997'de halsizlik, sol servikal bölgede en büyüğü 2 cm olan ağrısız lenfadenomegaliler ile başvurdu. Hemogramda hafif trombositopeni (90.000/mm³) dışında özellik sap-

Resim 2. Apoptotik cisimcikleri fagosite etmiş histiositik hücreler, nekrobiotik hücre artıkları (HE, x500)



tanmadı. ESR 35 mm/saat bulundu. Biyokimyasal incelemeleri, toraks ve batin bilgisayarlı tomografileri, viral serolojik incelemelerinde bir patoloji bulunamadı. Servikal lenf ganglionu biyopsisinde KFH saptandı. Hasta tedavisiz takip edildi. İki ay içinde halsizlik, lenfadenomegaliler ve trombositopeni kayboldu.

TARTIŞMA

KFH'nın etyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber başlangıçta üst solunum yolu infeksiyonu bulguları olabilmesi, lenfositozla seyretmesi, antibiyotiklere cevap vermemesi, lezyondaki hücrelerin elektron mikroskopu ile incelemesinde tubuloretiküler yapılara benzer parçacıkların saptanması, erken dönemde kanda 2'-5' oligoadenilat sentetazın yüksek bulunması viral infeksiyonların rolü olabileceğini düşündürmüştür (5,7,9). Hastalarda başta antinükleer antikor (ANA) olmak üzere çeşitli antikorların saptanması etyolojide otoimmün olayların da rol oynayabile-

ceğini düşündürmektedir. Bazen hastalık malignitelere eşlik edebilmektedir (5,7). Sonuçta hastalığın spesifik bir etyolojiden kaynaklanmadığı; çeşitli mikrobik, kimyasal, otoimmün, fiziksel ve neoplastik olayların neden olduğu hiperimmün bir reaksiyon olduğu düşüncesi benimsenmektedir (2). Bizim dört vakamızda da bakılabildiği kadarıyla viral etyolojiyi destekleyen bir bulguya rastlanmamıştır. Birinci olgumuzda lupus antikoagülanının pozitif olması otoimmün etyolojiyi desteklemektedir. Bu olguda yapılan incelemelerde sistemik lupus eritematozus ve antifosfolipid sendromunun klinik ve laboratuvar bulgularına rastlanmamıştır. Üçüncü olguda ise akut toksoplazma infeksiyonu saptanmıştır. Literatürde toksoplazma infeksiyonu ile seyreden olgular bildirilmektedir (2,6).

Hastalığı patolojik bulgularına dayanarak erken evre (nekrozun olmadığı dönem), nekrozlu dönem olmak üzere iki gruba ayırmak mümkündür (4). Patolojik incelemede en çarpıcı bulgu histiositik ve immünoblastik hü-

relerle infiltrasyon ve parakortikal nekrotizan (karyorektik) nodüllerin bulunmasıdır. Her ne kadar hastalık histiositik nekrotizan lenfadenit olarak tanımlansa da nekroz görülmesi şart değildir. Karyorektik zonda kresentrik nukleusları olan histiositler, plazmasitoid monositler, immünoblastlar izlenmektedir. Kresentrik nukleuslu histiositlerin hastalığa özgü bir bulgu olduğu özellikle vurgulanmaktadır. İmmunoblastların zaman zaman atipik özellikler göstermesi, hastalığın yanlışlıkla lenfoma ile karıştırılmasına neden olur (1,4,10). Ayrıca nonreaktif tüberküloz ile karışabilen olgular bildirilmiştir (11).

Laboratuvar tetkiklerinde lökopeni, nötrope-ni, lenfositoz, eritrosit sedimentasyon hızında artış, poliklonal gamopati saptanabilir (8,10). Akut dönemde CD4/CD8 oranının tersine döndüğü, interferon γ ve IL-6 düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir. Otoimmün hastalıklarda ve histiositik bozukluklarda gerek interferon γ ve IL-6 düzeylerinin yükseklediği bilinmektedir (5). İlk olgumuzda akut dönemde periferik yaymada sitotoksik T lenfositleri veya doğal katil (natural killer, NK) hücrelerine morfolojik olarak benzeyen lenfositlerin görülmesi nedeniyle yapılan periferik kan immünofenotiplemesinde, CD4/CD8 oranının azaldığı, CD8 (sitotoksik T lenfosit işaretleyicisi) ve CD16-56 ve CD57 (NK işaretleyicisi) arttığı gösterilmiştir.

Hastalık genellikle kendiliğinden haftalar içinde geçer. Nadiren nüks bildirilmiştir. Literatürde fatal seyreden tek bir olgu bildirilmiştir (2). Takip ettiğimiz dört olguda da herhangi bir tedavi uygulanmadan semptom ve bulgular düzelmiştir. Toksoplazma infeksiyonu saptanan olgumuzda yapılan incelemelerde hem IgM hem de IgG antikorlarının yüksek olması, göz tutulumunun olmaması

nedeniyle herhangi bir tedaviye gerek duyulmamıştır. Olgularımızda sırasıyla 7, 37, 12, 36 aylık takiplerde nüks görülmemiştir.

Selim seyirli olan KFH'nın önemi, klinik ve patolojik bulgularının yüksek dereceli lenfoma ve tüberküloz gibi nekroz ile seyreden infeksiyon hastalıklarıyla karışabilmesidir. Bu konuda deneyimli bir patoloğun lezyonları değerlendirmesi, hastanın gereksiz tedaviler almasını engelleyecektir.

KAYNAKLAR

1. Chamulak GA, Brynes R, Nathwani BN: Kikuchi- Fujimoto disease mimicking malignant lymphoma. *Am J Surg Pathol* 14:514 (1990).
2. Chan JKC, Wong K, Ng C: A fatal case of multicentric Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Cancer* 63:1856 (1989).
3. Doğan Ö, Aktan M, Ağan M: Kikuchi- Fujimoto hastalığı. Olgu sunumu. *Türk Patoloji Dergisi*. 15:84 (1999).
4. Hansmann ML, Kikuchi M, Wacker HH, Radzun HJ, Nathwani BN, Hesse K, Parwaresch MR: Immunohistochemical monitoring of plasmacytoid cells in lymph node sections of Kikuchi-Fujimoto disease by a new pan macrophage antibody Ki-M1P. *Hum Pathol* 23:676 (1992).
5. Kubota M, Tsukamoto K, Imai T, Furusho K: Elevated serum interferon γ and interleukin-6 in patients with necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease). *Br J Haematol* 95:613 (1996).
6. Norris AH, Krasinskas AM, Salhany KE, Gkuckman SJ: Kikuchi-Fujimoto disease: Benign cause of fever and lymphadenopathy. *Am J Med* 101:401 (1996).
7. Radhi JM, Skinnider L, McFadden A: Kikuchi's lymphadenitis and carcinoma of the stomach. *J Clin Pathol* 50: 530 (1997).
8. Spies J, Foucar K, Thompson CT, LeBoit PE: The histopathology of cutaneous lesions of Kikuchi's disease (Necrotizing lymphadenitis). *Am J Surg Pathol* 23:1040 (1999).
9. Sumiyoshi Y, Kikuchi M, Ohshima K, Yoneda S, Kobari S, Takeshita M, Eizuru Y, Minamishima Y: Human herpesvirus-6 genomes in histiosytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease) and other forms of lymphadenitis. *Am J Clin Pathol*, 99: 609 (1993).
10. Tsang WYW, Chan JKC, Ng CS: Kikuchi's lymphadenitis. A morphologic analysis of 75 cases with special reference to unusual features. *Am J Surg Pathol* 18:219 (1994).
11. Yoo JH, Choi JH, Kim YR, Shin WS, Kang MW: Kikuchi-Fujimoto disease: Benign cause of fever and lymphadenopathy. *Am J Med* 103:332 (1997).