
Kikuchi-Fujimoto Hastalığı: Bir Olgu Sunumu

Elif DOYUK KARTAL*, Emine DÜNDAR**,
Nurettin ERBEN*, İlhan ÖZGÜNEŞ*, Gaye USLUER*

* Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı,
** Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR

ÖZET

Histiyositik nekrotizan lenfadenit olarak bilinen Kikuchi-Fujimoto hastalığı (KFH) başlıca genç yetişkinlerde görülen, birçok hastalığı taklit edebilen, prognozu iyi, kendi kendini sınırlayan, sık görülmeyen klinik ve patolojik bir tablodur. Tüberküloz ve malign lenfoma gibi muhtemel yanlış tanılara neden olabileceği için hastalık klinik olarak önemlidir. Bu yüzden erken biyopsi yapılması kesin tanı konulmasında yardımcıdır ve gereksiz araştırmalar yapılmasını önler. Biz ateş ve lenf nodlarında şişmeyle başvuran 22 yaşında bir kadın hastada KFH olgusu tanımladık. Lenf nodlarının eksizyonel biyopsisi sonrası hızlı bir klinik iyileşme gözlenmesi dikkat çekiciydi. Hastaya hiçbir tedavi verilmedi ve altı hafta içinde tam gerileme gözlemlendi. Bu olguda KFH'nin klinik, histolojik özellikleri ve klinik sonucu vurgulamıştır.

Anahtar Kelimeler: Kikuchi-Fujimoto hastalığı, Servikal lenfadenit, Histiyositik nekrotizan lenfadenit

SUMMARY

Kikuchi-Fujimoto Disease: A Case Report

Kikuchi-Fujimoto disease, also known as histiocytic necrotizing lymphadenitis, is an uncommon clinical and pathological autolimited feature of benign prognosis that may mimic many other diseases diagnosed chiefly in young adults. It is clinically significant because of possible misdiagnosis of other diseases such as malignant lymphoma or tuberculosis. Thus, an early biopsy is instrumental in making definite diagnosis and preventing unnecessary investigation. We described a case of Kikuchi-Fujimoto disease in a 22-year-old woman who presented with swollen lymph nodes and a fever. A rapid clinical improvement after lymph nodes excisional biopsy was remarkable. No treatment was given, and a full recovery was achieved within six weeks. In this case had emphasized the clinical, histologic features, and outcome of Kikuchi-Fujimoto disease.

Key Words: Kikuchi-Fujimoto disease, Lymphadenitis, Histiocytic necrotizing lymphadenitis

Histiyositik nekrotizan lenfadenit olarak tanımlanan Kikuchi-Fujimoto hastalığı (KFH), özellikle genç kadınlarda görülen ateş ve servikal lenfadenopati ile seyreden, kendi kendini sınırlayan ve nadir görülen bir hastalıktır. Kadın /erkek oranı 4/1'dir ve Asya kökenli kadınlarda daha fazla görülür^[1,2]. 1972 yılında Japonya'da bildirilen ilk vakanın ardından dün-

yanın çeşitli yörelerinden birçok vaka bildirimi yapılmıştır^[2-9]. Etiyolojisi hala belli değildir. Klinik tablo genellikle lenfoproliferatif özellikte bir hematolojik maligniteyi düşündürür^[3,9]. Tanı lenf nodunun histopatolojik inceleme bulgularına dayanarak konur. Nötrofil içermeyen parakortikal nekroz odakları bulunan reaktif hiperplazik lenf nodları ile karakterize-

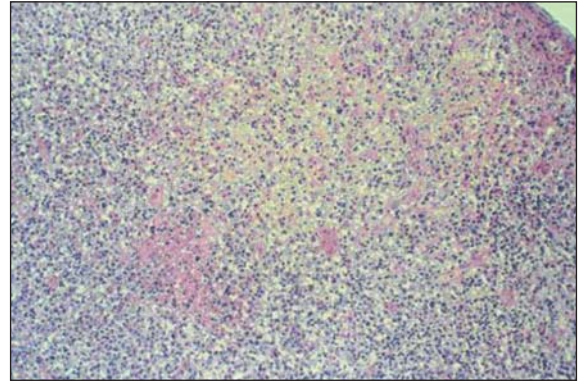
dir^[1]. Tanı konulmasından sonra bir-altı ay içinde kendi kendine geriler^[1,4]. Ülkemizde de 10'a yakın vaka bildirimi mevcuttur^[10-15]. Bu sunumda KFH tanısı konulmuş 22 yaşında bir kadın hastanın klinik, histopatolojik bulguları ve hastalığın seyri literatür bilgileri gözden geçirilerek tartışıldı.

OLGU SUNUMU

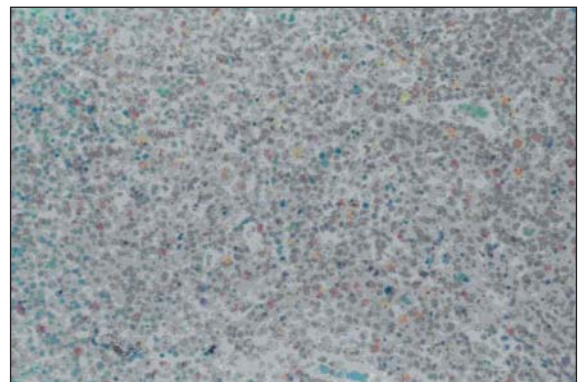
Hastamız 22 yaşında ve kadın idi. Bir gün önce ani başlayan ateş yüksekliği ve boyun sağ tarafında ağrılı şişlik yakınmasıyla polikliniğimize başvurdu. Öyküsünde; yaklaşık bir haftadır gece terlemesi, iştahsızlık ve kilo kaybı yakınmaları olduğunu, müracattan bir gün önce ateş yüksekliği ile birlikte saatler içinde hızla boynunun sağ tarafında dokunmakla ağrılı bir şişlik geliştiğini fark ettiğini söyledi. Hasta kabakulak olduğunu düşünerek polikliniğimize başvurmuştu. Boynuna dokunduğunda ağrı olması ve genel durumunda bozulma yapmayan ateş yüksekliği dışında bir yakınması yoktu. Fizik muayenede genel durumu iyi, bilinci açık koopere ve oryante idi. Aksiler ateşi 38.5°C, nabız 80 vuru/dakika ve ritmik, kan basıncı 120/80 mmHg idi. Baş boyun muayenesinde; orafarenksi doğal idi, sağ parotis lojuna uyan bölgede difüz bir şişlik ve bu şişliğin içinde üç adet olmak üzere ikisi 1 x 1 cm çapında ve yuvarlak, diğeri 2 cm çapında ve oval, mobil, ağrılı çoklu lenfadenopati (LAP) saptandı. Başka hiçbir bölgede LAP saptanmadı. Diğer sistem muayeneleri ise tamamen doğaldı. Hastanın öz ve soy geçmişinde bir özellik yoktu.

Hasta tüberküloz lenfadenit, toksoplazma infeksiyonu, Epstein-Barr virüs (EBV), Sitomegalovirüs (CMV) infeksiyonu, malignite ön tanılarıyla tetkik ve takibe alındı. Bu ön tanıları için yapılan incelemelerde; periferik kan incelemesinde; lökosit sayısı 2100/mm³, eritrosit sayısı 3.6 x 10⁵ /mm³, hemoglobin değeri 11.4 g/dL, trombosit sayısı 324 000 /mm³ idi. Periferik kan yaymasında; %24 polimorfonükleer lökosit, %65 lenfosit, %5 monosit ve %1 eozinofil bulundu. Hematolojik malignite düşünülmüdü. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 94 mm/saat, C-reaktif protein düzeyi normal idi. Biyokimyasal incelemede patolojik bir değer saptanmadı. PPD testi anerjik idi. Ön-arka akciğer grafisi normal idi, tüberküloz bulgusuna rastlanmadı. CMV, EBV, Herpes simpleks virüs (HSV)-1, rubella ve toksoplazma için serolojik bulgularda IgM pozitifliğine rastlanmadı. Brusella tüp aglutinasyon testi, Gruber-Widal aglutinasyon testi, anti-HIV, sifiliz testleri (VDRL ve TPHA) negatif idi. Hastada ANA, anti-DNA ve ENA paneli negatif olarak geldi. İmmünglobulinler (G, A, M) ve kompleman (C3, C4) düzeyleri normal sınırlardaydı.

Karın ultrasonografisi doğal idi. Takip ve tetkiklerin sürdürüldüğü iki haftalık sürede hastanın ateş yakınmaları devam etmekle birlikte genel durumunu etkilemiyordu. Bununla birlikte yapılan muayenede diğer 3 LAP ile birlikte, 1.5 x 2 cm boyutlarında 2 adet yeni LAP saptandı. Hastaya ateş düşürücü ve ağrı kesici dahil hiçbir medikasyon uygulanmadı. Müracattan dört hafta sonra tanınal amaçlı servikal lenf nodlarından eksizyonel biyopsi planlandı. Üç adet lenf nodu çıkarıldı. Biyopsi sonrası yapılan histopatolojik incelemede lenf nodunun geniş alanlarda nekrotik olduğu, nekroz alanları çevresinde immünoblastları da içeren hücresel infiltrat olduğu, immünoblastların bazı alanlarda çift nüveli olduğu ve nekrotik alanlarda nükleer debriler olduğu rapor edildi (Resim1, 2). Bu bulgular ile histiyositik nekrotizan lenfadenit (KFH) tanısı kondu. Lenf nodları çıkarıldıktan sonra hastanın ateşi düştü ve kalan LAP'ları spontan geriledi. Periferik kan incelemesinde lökopenisi ve ESH tamamen normale döndü. Hastalık altı hafta içinde kendi kendini tamamen sınırladı. Takip süresi bir yılı geçti. Yakınmaları bir da-



Resim 1. Histiyosit ve lenfositlerden oluşan mononükleer hücre infiltrasyonu görülmektedir (H x E x 10).



Resim 2. Histiyositlerde CD 68 pozitifliği görülmektedir.

ha tekrar etmedi. Sistemik lupus eritematozus (SLE) açısından pozitif bir klinik ve laboratuvar bulguya rastanmadı.

TARTIŞMA

KFH, özellikle 25-30 yaş arası genç kadınlarda görülen ateş ve servikal lenfadenopati ile seyreden bir hastalıktır^[16]. Bununla birlikte tanı alan yaş aralığı 19 ay -75 yaşdır. Vakaların %80'den fazlası kadındır ve Asya kökenli olanlarda daha yaygındır^[17]. Bizim hastamızda 22 yaşında kadın hasta idi.

KFH iyi huylu LAP nedenlerinden biridir. Lenf nodu biyopsisi uygulanan hastaların %5.7'sinde KFH tanısı konmuştur^[16]. Lenf nodu tutulumu genellikle arka servikaldır ve tek taraflıdır^[1,18]. Bununla birlikte supraklaviküler, aksiler, torasik, abdominal ve pelvik lenf nodlarında etkilendiği yaygın tutulum olabilir^[9,16]. Genellikle bir ya da iki nodal zincir tutulumu sıklığıdır^[19]. Lenf nodları genellikle fazla büyümemiştir ve çapları 1-2 cm arasındadır. Nadiren büyüyen servikal LAP'lar "plexus brachialis" e baskı yaparak brakial nörit yapabilmektedir^[10]. Tipik olarak sert, düzgün, hareketli ve ayırılır. Nodal genişleme sık olarak akut veya devamlı ağrı ile birlikte olabilir^[16,18,20]. Bizim hastamızda öyküde tarif edilen saatler içinde boyunda fark edilen ağrılı şişlik muhtemelen nodal gelişmeyle ilişkili olabilir. Hastamızda LAP'lar sağ ön servikal bölgede üç adet olmak üzere sert düzgün, hareketli ve palpasyonla ağrılı idi.

Karakteristik klinik prezentasyon önceden bir sağlık problemi olmayan genç bir kadında ortaya çıkan ateş ve sıklıkla palpasyonla ağrılı ve duyarlı olan servikal lenfadenopatidir^[18]. Ateş hastaların %30-50'sinde primer semptomdur. Hastalarda LAP dışındaki yakınma ve klinik bulgular; bulantı, kusma, kilo kaybı, ishal, gece terlemesi, hepatosplenomegali, baş ağrısı ve ataksidir^[17,21]. Hastaların %30'unda makülopapüler döküntü veya ilaç erüpsiyonuna benzer döküntü bulguları ile cilt tutulumu olduğu rapor edilmiştir^[20,22]. Literatürde tükürük bezi tutulumu, parotis bezi tutulumu, aseptik menenjit, miyokardit, konfüzyon ve deliryum tabloları olduğu bildirilen olgu sunumları mevcuttur^[5,8,23,24]. Hastamız halsizlik, gece terlemesi, iştahsızlık, kilo kaybı gibi müphem yakınmalar ile geçen bir hafta sonunda boyunda saatler içinde gelişen ağrılı bir şişlik fark ettiğini söylemiştir. Ateş gece terlemesi, servikal lenfadenopati ve nötropeni saptanan genç hastalarda ülkemiz koşulları dikkate alındığında tüberküloz mutlaka ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır. KFH'nin tüberküloz başta olmak üzere genellikle ateş ve LAP ile seyreden infeksiyöz hastalıklardan ayırıcı tanısı lenf

nodu histolojisiyle yapılabilir^[1,3,25]. Bizim hastamızda da aksi histopatolojik olarak ispat edilene kadar tüberküloz lenfadenit düşünüldü.

Patogenezi halen bilinmemekle birlikte günümüzde bu hastalığın çeşitli etyolojik nedenlerle oluşan reaktif bir durum olduğu düşünülmektedir. Bakteriler (*Brucella*, *Yersinia*), virüsler [EBV, Human herpes virüs (HHV) 6, Hepatit B virüsü (HBV), CMV, parainfluenza virüs, parvovirüs B19], parazitler (toksoplazmozis)'i içeren infeksiyöz etkenler ve otoimmün mekanizmalar suçlanmaktadır^[1,16,19]. Hastalığın özellikle SLE olmak üzere kollajen doku hastalıkları ile birlikte olabildiği öne sürülmüştür^[25,26]. Dorfman ve Berry'e göre KFH, kadın cinsiyet predominansı ve benzer histolojik özellikler temelinde SLE'nin hafif bir formudur^[1]. Olgumuzda bütün olası infeksiyöz ajanlara yönelik yapılan serolojik testlerin sonuçları negatif olarak saptanmıştır. Otoimmün hastalık delili saptanmamıştır.

KFH de görüntüleme çalışmaları ve laboratuvar test bulguları hastalığa özgün değildir ve genellikle diğer olası ön tanıların dışlanması yararlıdır. Bu olgularda yanlış tanı oranı %40 olarak rapor edilmiştir^[5]. Laboratuvar incelemelerinde olguların %50 den fazlasında lökopeni ve %25-30'unda atipik lenfositlerde artma olduğu rapor edilmiştir. Daha az sıklıkta trombositopeni, pansitopeni, kronik hastalık anemisi saptanmıştır^[27]. Diğer bulgular; inflamasyon delili olarak karaciğer enzimlerinde yükselme ve laktik dehidrogenaz enzim düzeyinde yükselme^[16,20,28]. Hastaların büyük bir kısmında ESH 60 mm/saat'in üzerinde bulunmuştur^[16]. Bizim hastamızda da lökopeni, nötropeni mevcuttu ve ESH 94 mm/saat'e yükselmişti.

Hastalığın tipik olarak tanısı lenf nodu biyopsisi ile yapılır. Histopatolojik bulgular lenfadenitin diğer nedenlerinden ayrılmasını sağlar. KFH'nin proliferatif, nekrotizan ve ksantomatöz olmak üzere başlıca üç histolojik şekli tanımlanmıştır^[28]. Olguların yaklaşık %30'unu oluşturan proliferatif şekil, lenfomayı telkin eden bir polimorfik inflamatuvar infiltrasyon ile karakterizedir. Lezyonların multifokal dağılımı, hücrelerin polimorfizmi, karyoreksizin varlığı ve eozinofilik apoptotik debriler KFH'yi gösterir^[18]. Nekrotizan şekil olguların %53'ün oluşturur ve kolay tanımlanır. Rezidüel lenfoid parankim %60'ı germinal merkez içeren hiperplastik lenfoid follikülleri içerir^[18,28]. Bizim hastamızda da bu şekil mevcuttu. Çok nadir olan ksantomatöz şekil, nekroz olmaksızın veya nekrozla birlikte köpük hücrelerinin predominansı ile karakterize bir şekildir^[18].

Hastaların çoğu bizim olgumuzda da olduğu gibi birkaç ay içinde kendiliğinden iyileşir^[16,28]. Bununla birlikte immünsüprese hastalarda çok nadiren fatal olgular ve yıllar sonra relapslar bildirilmiştir^[16,27,29]. Hastalığın ilk tanımlanmasından sonra 19 yılda tekrarlama oranı %3-4 olarak rapor edilmiştir^[30]. Özgün bir tedavi şekli bulunmamaktadır^[16,28]. Tedavi temel olarak destekleyici tedavidir ve bu amaçla genellikle nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar kullanılır^[19]. Eksizyonel biyopsi sonrası hızla iyileşme gözlenir. Bu nedenle tutulan lenf nodlarının ve normal olmayan dokuların tam olarak çıkarılması önerilmektedir^[5]. Bizim hastamızda da lenf nodlarının çoğunun alınması sonrası hızla hastalık tablosu geriledi. Bununla birlikte bu hastalara SLE gelişimi ile KFH arasında muhtemel bir ilişki olduğu için izlem önerilmektedir^[28].

Sonuç olarak, bu vakada da olduğu gibi KFH, servikal lenfadenit ve ateş yakınması gibi özellikle bir lenfoid sistemi içeren bir hematolojik maligniteyi telkin eden klinik ve laboratuvar test anormallikleri olan özellikle genç bayan hastalarda mutlaka ön tanılar içinde olmalıdır. Bu amaçla servikal lenf nodu biyopsisi yapılmalıdır. Bu şekilde lenfoma, tüberküloz gibi hastalarda büyük moral yıkımına neden olan, yanlış tanıları konulması ile birlikte birçok zararlı etkileri olan, zaman alıcı ve uygun olmayan tedavilerin uygulanması önenebilir. Hastaların tedavisiz kendi kendine iyileşmeleri beklenmelidir. Bu hastalarda tutulan lenf nodu çıkarılmasının iyileşmeye olumlu katkıları mevcuttur. Hastalar SLE açısından uzun dönem takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

- Dorfman RF, Berry GJ. Kikuchi's histiocytic necrotising lymphadenitis: An analysis of 108 cases with emphasis on differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 1988;5:329-45.
- Kikuchi M. Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytosis: A clinico-pathological study. *Acta Haematol Jap* 1972;35:379-80.
- Feller AC, Lennert K, Stein H, Bruhn HD, Wuthe HH. Immunohistology and aetiology of histiocytic necrotising lymphadenitis. Report of three instructive cases. *Histopathology* 1983;7:825-39.
- Heiken J, Tel W, van de Stadt J, de Koning J, ten Napel CH. Kikuchi's lymphadenitis: Report of a *Yersinia enterocolitica*-associated case and an overview of aetiology and clinical outcome. *Neth J Med* 1992;41:222-8.
- Ramirez AL, Johnson J, Murr AH. Kikuchi-Fujimoto's disease: An easily misdiagnosed clinical entity. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;125:651-3.
- Sah SK, Pant R, Piper K, Chowdhury TA, Crean St J. Recurrent Kikuchi-Fujimoto disease: Case report. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2005;12:1-3.
- Schofer JM, Tong TC, Tanen DA. Kikuchi's disease: A rare cause of cervical lymphadenitis and fever. *J Emerg Med* 2005;29:151-3.
- Chiang YC, Chen RM, Chao PZ, Yang TH, Lee FP. Intraparotid Kikuchi-Fujimoto's disease masquerading as a parotid gland tumor. *Am J Otolaryngol* 2005;26:408-10.
- Mseddi S, Makni S, Elloumi M, Boudawara T, Frikha M, Souissi T. Disseminated Kikuchi-Fujimoto's disease: A case report. *Joint Bone Spine* 2006;73:311-3.
- Aşardağ E, Akalın T, Büyük S ve ark. Kikuchi-Fujimoto hastalığı: Bir vaka bildirisi. *Klimik Derg* 2002;2:62-6.
- Beker CM, Dizer U, İkiz S, Görenek L, Pahsa A. Kikuchi-Fujimoto hastalığı: Bir olgu sunumu. *Klimik Derg* 2005;1:53-5.
- Küçükkaya RD, Doğan Ö, Yenerel MN ve ark. Nadir rastlanılan bir lenfadenomegali nedeni: Kikuchi-Fujimoto hastalığı. *Tıp Fak Mecm* 2001;64:97-101.
- Doğan Ö, Aktan M, Yücel S. Kikuchi-Fujimoto hastalığı: Olgu sunumu. *Türk Patol Derg* 1999;15:84.
- Kılıç G, Yücel ÖT, Üner A. Seyrek görülen bir patoloji: Kikuchi-Fujimoto hastalığı. *Türk Arch Otolaryngol* 2003;41:100-3.
- Akpolat N, Yahşi S, Günel Aİ. Kikuchi-Fujimoto hastalığı: Olgu sunumu. *Türk Klin Tıp Bilimleri* 2002;22:510-3.
- Norris AH, Kradinskas AM, Salhany KE, Gluckman SJ. Kikuchi-Fujimoto disease: A benign cause of fever and lymphadenopathy. *Am J Med* 1996;101:401-5.
- Pandey M, Abraham EK, Somanathan T, et al. Necrotising histiocytic lymphadenitis. *J Postgrad Med* 2002;48:52-3.
- Kuo TT. Kikuchi's disease (histiocytic necrotising lymphadenitis), a clinico-pathologic study of 79 cases with an analysis of histologic subtypes. *Immunohistology and DNA ploidy. Am J surg Pathol* 1995;19:798-809.
- Garcia CE, Girdhar-Gopal HV, Dorfman DM. Kikuchi-Fujimoto disease of the neck. *Ann otol Rhinol Laryngol* 1993;102:11-5.
- Bailey EM, Klein NC, Cunha BA. Kikuchi's disease with liver dysfunction presenting as fever of unknown origin. *Lancet* 1989;2:986.
- Swartz MN. Lymphadenitis and lymphangitis. In: Mandell GL, Douglas RG, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, 2000:1066-75.
- Rakic L, Arrese JE, Thiry A, Pierard GE. Kikuchi-Fujimoto lymphadenitis with cutaneous involvement. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999;13:118-22.
- Chiang YC, Chen RM, Chao PZ, Yang TH, Lee FP. Pediatric Kikuchi-Fujimoto disease masquerading as a submandibular gland tumor. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004;68:971-4.
- Miller Jr WT, Perez-Jaffe LA. Cross-sectional imaging of Kikuchi disease. *J Comput Assist Tomogr* 1999;23:548-51.
- Asano S, Akaike Y, Jinnouchi H, Muramatsu T, Wakasa H. Necrotising lymphadenitis: A review of clinicopathological, immunohistochemical and ultrastructural studies. *Hematol Oncol* 1990;8:251-60.

26. Tsang WY, Chan JK, Ng CS. Kikuchi's lymphadenitis: A morphologic analysis of 75 cases with special reference to unusual features. *Am J Surg Pathol* 1994;18:219-31.
27. Dorfman RF, Barry GJ. Lymphadenitis: An analysis of 10% of cases with emphasis on differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 1988;8:329-45.
28. Meyer O, Kahn MF, Grossin M, et al. Parvovirus B19 infection can induce histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease) associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1991;1:37-41.
29. Tsai M-K, Huang H-F, Hu R-H, et al. Fatal Kikuchi-Fujimoto disease in transplant recipients: A case report. *Transplant Proceed* 1998;30:3137-8.
30. Mugnaini EN, Watson T, Guccion J, et al. Kikuchi disease presenting as a flu-like illness with rash and lymphadenopathy. *Am J Med Sci* 2003;325:34-7.

Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Elif DOYUK KARTAL
Büyükdere Mahallesi Millet Caddesi
Tıp Sitesi B Blok 8/14
ESKİŞEHİR
e-mail: edoyuk@ogu.edu.tr

Makalenin Geliş Tarihi: 26.06.2006

Kabul Tarihi: 06.09.2006