

## Kikuchi-Fujimoto Hastalığı

## Kikuchi-Fujimoto Disease: Case Report

Serhat SAYIN,<sup>a</sup>  
Abdulkadir BAŞTÜRK,<sup>b</sup>  
Ayşe YAVUZ,<sup>c</sup>  
Şamil ECİRLİ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>İç Hastalıkları Kliniği,

<sup>b</sup>Hematoloji Kliniği,

<sup>c</sup>Patoloji Kliniği,

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Konya

Geliş Tarihi/Received: 04.06.2015

Kabul Tarihi/Accepted: 19.08.2015

Yazışma Adresi/Correspondence:

Serhat SAYIN

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

İç Hastalıkları Kliniği, Konya,

TÜRKİYE/TURKEY

drserhat\_sa@hotmail.com

**ÖZET** Kikuchi-Fujimoto hastalığı veya histiyositik nekrotizan lenfadenit nadir görülen bir lenfadenit nedenidir ve kendi kendini sınırlayan benign bir seyir göstermektedir. Servikal bölgede lenfadenopati ve ateş ile karakterizedir. Kesin tanı, lenf bezi biyopsisinde histiyositik nekrotizan lenfadenitin gösterilmesiyle konulmaktadır. Histopatolojik olarak tüberküloz, sistemik lupus eritematozus, lenfomalar ve reaktif lenfadenitlerle karışabilmektedir. Bu çalışmada, yüksek ateş ve servikal lenfadenomegali nedeni ile tetkik edilen ve servikal lenf bezi biyopsisi ile Kikuchi-Fujimoto hastalığı tanısı koyduğumuz genç bir bayan hastayı nadir bir durum olması nedeni ile literatür bilgileri eşliğinde kullanarak tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Kikuchi-Fujimoto hastalığı; histiyositik nekrotizan lenfadenit; ateş

**ABSTRACT** Kikuchi-Fujimoto disease or histiocytic necrotizing lymphadenitis is a rare cause of lymphadenitis and it is known as a benign and self-limiting condition. Disease is characterized by cervical lymphadenopathy and fever. Definite diagnosis is made by excisional lymph node biopsy that reveals histiocytic necrotizing lymphadenitis. Histopathologically, disease mimics tuberculosis, systemic lupus erythematosus, lymphoma and reactive lymphadenitis. In this article, since it's a rare case, a young female patient presenting with high fever and cervical lymphadenopathy diagnosed as Kikuchi-Fujimoto disease according to the cervical lymph node biopsy is reported with literature.

**Key Words:** Kikuchi-Fujimoto disease; histiocytic necrotizing lymphadenitis; fever

**Türkiye Klinikleri J Intern Med 2016;1(1):61-4**

**K**ikuchi-Fujimoto hastalığı (KFH), ilk kez 1972 yılında Kikuchi ve Fujimoto tarafından Japonya'da tanımlanmıştır. Histiyositik nekrotizan lenfadenit olarak da bilinen bu hastalığın etiyopatogenezi net değildir. KFH klinik olarak servikal lenfadenopati, yüksek ateş, nötropeni ve yüksek eritrosit sedimentasyon hızı ile karakterizedir.<sup>1,2</sup> Hastalar genellikle sağlıklı, genç kadınlardır. Ortalama 30 yaş civarında görülmektedir. Asıl şikâyet çoğunlukla servikal bölgede belirgin lenfadenopati-dir. Hastalığın kesin tanısı lenf bezi biyopsisi ile konulmaktadır.

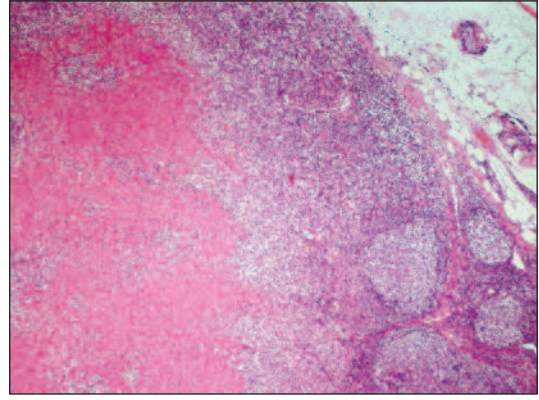
Bu çalışmada, kliniğimizde yüksek ateş tanısıyla izlenen ve KFH tanısı konan 25 yaşındaki kadın olgu sunulmuştur. Yüksek ateş ve lenfadenopati ayırıcı tanısında tüberküloz, sistemik lupus eritematozus (SLE), lenfoma ve

enfeksiyon hastalıklarının yanı sıra nadir görülen ve oldukça benign seyirli KFH'nin de hatırlanması gerektiği konusu vurgulanmak istenmiştir.

## OLGU SUNUMU

Yirmi beş yaşındaki kadın olgu, bir ay önce başlayan halsizlik, üşüme, titreme, yüksek ateş (39°C) ve boyunda şişlik şikâyeti ile birinci basamak sağlık kuruluşuna başvurmuş. Olguya üst solunum yolu enfeksiyonu düşünülerek ampirik amoksisilin-klavulonat ve ibuprofen tedavisi verilmiş. Olgunun antibiyotik tedavisine rağmen şikâyetlerinin gerilemediği ibuprofen kullanmadığı dönemlerde ateşinin yeniden yükseldiği fakat son üç gündür ateşinin olmadığı öğrenildi.

Fizik muayenesinde; sol arka servikalde büyüğü yaklaşık 2 cm boyutlarında yarı fikse, palpasyonda hafif ağrılı, yumuşak kıvamlı kitle palpe edildi. Kitle üzerinde endürasyon ve ısı artışı saptanmadı. Vital bulguları stabil idi. Dalak ve karaciğer fizik muayene bulguları normal bulundu. Olgu; kilo kaybı, ses kısıklığı ve yutma güçlüğünün olmadığını ifade etti. Boyun ultrasonografisi (USG); “Sol servikal zincirde, özellikle arka servikal üçgende daha belirgin olmak üzere büyüğü yaklaşık 21x10 mm boyutlarında çoğunluğunun yağlı hilusu izlenmeyen malign görünümlü lenf nodları izlendi, ayrıca sağ servikal zincirde ve bilateral submandibüler bölgede kısa askı 1 cm'yi geçmeyen reaktif görünümlü lenf nodları mevcuttur.” şeklinde değerlendirildi. Laboratuvar bulguları; Wbc:  $9,3 \times 10^3/\mu\text{L}$  (4,4-11,3), Hb: 13 g/dL (12-17), sedimentasyon: 21 mm/saat (0-25), aspartat aminotransferaz (AST): 18 U/L (0-35), alanin aminotransferaz (ALT): 14 U/L (0-35), laktat dehidrogenaz (LDH): 201 U/L (0-248), hepatit belirteçleri ve diğer viral belirteçler [Toxo, Epstein-Barr virüs (EBV), Parvo virüs B19 ve sitomegalovirüs (CMV)] negatif, “Venereal Disease Research Laboratory (VDRL)” (-), antinükleer antikor (ANA) (-), “anti-double stranded DNA (Anti-dsDNA)” (-), immünglobulinler normal idi. Periferik yayma ve akciğer grafisi normal bulundu. Olguya, lenfadenit ve lenfoma şüphesi ile ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapıldı. İİAB sonucu, “Polimorfik lenfoid hücre



**RESİM 1:** Lenf nodunda nekroz ve bunu çevreleyen lenfositler. Nötrofil ve granülom yapısı izlenmemektedir. HEx100.

(Renkli hâli için Bkz.

<http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/tc-hastaliklari-dergisi/500/tr-index.html>)

elemanları izlenmiştir, metastatik epitelyal hücre görülmemiştir” şeklinde rapor edildi. Kesin tanı için lenf nodu eksizyonel biyopsisi yapıldı. Patoloji sonucu; “Lenf nodu incelenmesinde korunmuş çeşitli çaplardaki germinal merkezler, genişlemiş parafoliküler alanlarda yama tarzında geniş nekroz alanları dikkat çekicidir. Bu alanlarda nükleer debrisler, çoğu fagositik, yer yer nekrotik belirgin miktarda histiyositler, lenfositler görülmüştür. Nötrofil polimorf ve granülom yapısı mevcut değildir (Resim 1). Yapılan immünohistokimyasal incelemede CD8 (+) T-lenfositler predominant olup, histiyositler CD68 ve miyeloperoksidaz ile (+)'tir” şeklinde rapor edildi.

Olgumuzun kesin tanısı eksizyonel biyopsi ile konulmuş ve ayırıcı tanıda dışlanması gereken enfeksiyöz [Tüberküloz (Tbc), Toxo, EBV, Parvo virüs B19, “human immunodeficiency virus (HIV), sifiliz gibi] ve non-enfeksiyöz (SLE, lenfoma gibi) nedenler dışlanarak tanı desteklendi. Olgunun 5 aylık izleminde ateşi olmadı.

## TARTIŞMA

KFH'nin patogenezi tam olarak anlaşılacakla birlikte, etiyolojisinde viral ajanlar, değişik antijenlerin tetiğini çektiği hiperimmün ya da otoimmün mekanizmalar ile apoptozun rol aldığı ileri sürülmektedir.<sup>3,4</sup> Viral etiyoloji üzerinde sıklıkla durulmuş olup, özellikle herpes virüs ailesi yaygın

biçimde araştırılmıştır.<sup>5</sup> Ancak, hem serolojik hem moleküler düzeyde yapılmış çalışmalarda münferit pozitiflikler dışında viral etiyoloji kanıtlanamamıştır. Ancak hastalığın antibiyoterapiden fayda görmemesi, kendiliğinden sınırlanması, üst solunum yolu enfeksiyonu belirtileri ve viral hastalıklarda görülen karakterde ateşin görülmesi viral etiyolojiyi yine de gündemde tutmaktadır.<sup>3,5</sup> Yine bazı immünohistopatolojik ve moleküler çalışmalarda lenf düğümlerindeki lenfoblastik hücre infiltrasyonunun ağırlıklı olarak T-lenfosit (özellikle CD8 pozitif T lenfositler) özelliğinde olması, bir KFH hastalığı olgusunda lenf düğümündeki histiyositlerde alfa-interferonun saptanması, bir başka olguda EBV viral genomunun periferik mononükleer hücrelerde saptanması, HIV ve HTLV-1 pozitif nadir bazı olgularda KFH hastalığının tanımlanmış olması ve ayrıca Parvo virüs B19 enfeksiyonunun bir KFH olgusunda gözlenmesi viral etiyolojinin tartışmalı da olsa sorgulanmaya devam etmesine neden olan çalışmalardan bir kısmının sonuçlarıdır.<sup>3,6-10</sup>

Bizim olgumuzun viral belirteçleri negatif idi. Bazı otoöller KFH'nin virüs ile enfekte transformlen lenfositlerin tetiklediği kendiliğinden sınırlanan bir otoimmün hastalık olduğu hipotezini geliştirmişlerdir.<sup>11</sup> Literatürde SLE tanısı konan hastalarda sonradan KFH geliştiği veya KFH tanısı alan hastaların takibinde SLE geliştiği bildirilmiştir.<sup>12,13</sup> Ayrıca, her iki hastalığın yaş, cinsiyet ve benzer histopatolojik özellikler gibi ortak yönleri bulunmaktadır. Histopatolojik olarak SLE'de yaygın nekroz ve karyorekzis bulunmasına rağmen özellikle parakortikal bölgede Hemotoksilen-Eozin cisimciklerinin ve yoğun plazma hücrelerinin olması KFH'den ayırımında önemlidir.<sup>14</sup> Bizim olgumuzda ANA ve anti-dsDNA negatif idi, SLE ve diğer otoimmün hastalıklar saptanmadı. Kadınlarda erkeklere göre daha sıklıkla görüldüğü bildirilen KFH, özellikle genç adult kadınlarda rapor edilmektedir.<sup>4,5</sup> Son raporlarda ise erkek/kadın oranının 1/1'e yaklaştığı belirtilmektedir.<sup>15,16</sup> Akut ya da subakut grip benzeri bir başlangıca sahip olan hastalık iki-üç 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 bulgulardır. Karakteristik ve en sıklıkla rastlanan bulgu özellikle posterior servikal üçgende lokalize lenfadenopati- dir.<sup>3,4</sup> Olguların çok büyük kısmında lenfadenopati tek bir bölgede saptanır iken, nadir de olsa yaygın lenfadenopati rapor edilmiştir.<sup>3,4</sup> Hepatosplenomegali sıktır.<sup>14</sup> Ancak ektranodal tutulum literatürde nadir olarak rapor edilmiştir.<sup>14,15</sup>

Olgumuzun fiziki muayenesinde hepatosplenomegali bulgusu yoktu. Laboratuvar bulguları olarak lökopeni, transaminazlarda yükselme, eritrosit sedimentasyon hızında artış dikkati çekmektedir.<sup>3,4</sup> Sedimentasyondaki artış genelde hafif ya da orta derecededir. Periferik kanda atipik lenfositlere rastlanabilmektedir.<sup>16</sup> Olgumuzun transaminaz değerleri ve sedimentasyonu normal idi. Periferik yaymasında atipik hücre izlenmedi. Hastalık birkaç ayda kendini sınırlayan özellikte olmakla birlikte, ilerleyen hatta fatal seyirli nadir olgular rapor edilmiştir. Nüks %3-4 oranında görülebilmektedir.<sup>14</sup> Kesin tanı için lenf düğümü eksizyonel ya da insizyonel biyopsisi gereklidir. Lenf düğümü aspirasyon sitolojisinin duyarlılığı %56,25 olarak rapor edilmiştir.<sup>17</sup> Yanlış tanı oranı %40 olarak belirtilmiş ve en çok non-Hodgkin lenfomalar ile karışma riskinin bulunduğu bildirilmiştir.<sup>14</sup> Hastalığın histopatolojik karakteristik özelliği, lenf düğümü normal yapısını kısmen distorsiyone eden parakortikal alanlarda geografik nekroz, karyorektik debris ve polimorfonükleer lökositlerin eşlik etmediği histiyositler ve immünoblastlardan oluşan sellüler infiltrasyondur. Mitozlar sık olarak izlenmektedir. Özellikle immünoblast ve lenfoblastların yoğun olduğu sahalarda sık mitotik aktivite non-Hodgkin lenfoma yanlış tanısına neden olabilmektedir. Belirgin hücresel atipi ve monomorfik görünümün olmaması ile lenfomadan ayırımı mümkün olmaktadır.<sup>3,4</sup> İzlenen lenfositlerin büyük kısmı T-lenfositlerdir. Özellikle CD8+ T-lenfositler CD4+ T-lenfositlere göre daha baskın olarak izlenmiştir.<sup>14</sup> Tüberküloz lenfadeniti, karakteristik kazeifikasyon nekrozu gösteren epitelioid granülomları ve Langhans tipi dev hücreleri ile ayırıcı tanıda önemlidir.<sup>4</sup>

Olgumuzun kendisinin ve ailesinin tüberküloz hikâyesi yoktu. Akciğer grafisi normal idi.

Tedavisi semptomatik olan KFH gürültülü klinik başlangıç ve servikal lenfadenopati ile kendini belli etmektedir. Antibiyotiklerden fayda görmekte olup, sadece antipiretikler ile ateşin düşürülmesi mümkün olabilmektedir. Sistemik steroidler, minosiklin ve siprofloksasinin iyileşmeyi hızlandırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>18,19</sup> Hidroksiklorokin ve immünglobulin kullanılmasına çok iyi yanıt alındığı diğer bir çalışmada gösterilmiştir.<sup>15-20</sup>

Sonuç olarak; KFH, kendini sınırlayan ve hayatı tehdit oluşturmayan, ayırıcı tanısında önemli hastalıkların olması dolayısıyla boyun kitlesi ile başvuran hastalarda akılda tutulması gereken bir durumdur. Lenf düğümünden yapılacak eksizyonel biyopsiden deneyimli patoloğ tarafından hızla ve doğru bir biçimde ayırıcı tanısı yapılarak tanınması, hem gereksiz çok sayıda laboratuvar tetkikinin yapılmasını hem de hastanın gereksiz spesifik tedaviler almasını engelleyecektir.

## KAYNAKLAR

1. Kikuchi M. Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytes: a clinicopathological study. *Acta Hematol Jpn* 1972;35:379-80.
2. Fujimoto Y, Kozimo Y, Yamaguchi K. Cervical subacute necrotizing lymphadenitis: a new clinicopathologic entity. *Naika* 1972;20:920-7.
3. Bosch X, Guilabert A. Kikuchi-Fujimoto disease. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:18.
4. Coşkun U, Yıldırım Y, Ceyhan K, Erekl S, Günel N. [Kikuchi-Fujimoto disease]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2004;24(1):106-8.
5. Huh J, Chi HS, Kim SS, Gong G. A study of the viral etiology of histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fuji Fujimoto disease). *J Korean Med Sci* 1998;13(1):27-30.
6. Takakuwa T, Ohnuma S, Koike J, Hoshikawa M, Koizumi H. Involvement of cell mediated killing in apoptosis in histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fuchimoto disease). *Histopathology* 1996;28(1):41-8.
7. Sumiyoshi Y, Kikuchi M, Takeshita M, Ohshima K, Masuda Y. Alpha-interferon in Kikuchi's disease. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1991;61(3):201-7.
8. Hirai M, Tanaka K, Hasuike T, Ota K, Yasui Y, Nakao Y, et al. [Detected Epstein-Barr virus genome using polymerase chain reaction in peripheral mononuclear cells--subacute necrotizing lymphadenitis]. *Rinsho Byori* 1995;43(2):181-6.
9. Pileri AS, Pileri A, Yasukawa K, Kuo TT, Sullivan K. The karma of Kikuchi's disease. *Clin Immunol* 2005;114(1):27-9.
10. Meyer O, Kahn MF, Grossin M, Ribard P, Belmatoug N, Morinet F, et al. Parvovirus B19 infection can induce histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease) associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1991;1(1):37-41.
11. Imamura M, Ueno H, Matsuura A, Kamiya H, Suzuki T, Kikuchi K, et al. An ultrastructural study of subacute necrotizing lymphadenitis. *Am J Pathol* 1982;107(3):292-9.
12. Bhat NA, Hock YL, Turner NO, Das Gupta AR. Kikuchi's disease of the neck (histiocytic necrotizing lymphadenitis). *J Laryngol Otol* 1998;112(9):898-900.
13. Scully DF, Walsh C, Eskander HF, Kane D. Kikuchi-Fujimoto disease--an unusual mimic? *N Z Med J* 2013;126(1383):85-8.
14. Ramiraz AL, Johnson J, Murr AH. Kikuchi-Fujimoto's disease: an easily misdiagnosed clinical entity. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;125(6):651-3.
15. Bosch X, Guilabert A, Miquel R, Campo E. Enigmatic Kikuchi-Fujimoto disease: a comprehensive review. *Am J Clin Pathol* 2004;122(1):141-52.
16. Lin HC, Su CY, Huang CC, Hwang CF, Chien CY. Kikuchi's disease: a review and analysis of 61 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;128(5):650-3.
17. 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(6):953-7.
18. Jang YJ, Park KH, Seok HJ. Management of Kikuchi's disease using glucocorticoid. *J Laryngol Otol*. 2000;114(9):709-11.
19. Mahajan VK, Sharma NL. Kikuchi-Fujimoto disease: immediate remission with ciprofloxacin. *Int J Dermatol* 2004;43(5):370-2.
20. Blewitt RW, Kumar SN, Abraham JS. Recurrence of Kikuchi's lymphadenitis after 12 years. *J Clin Pathol* 2000;53(2):157-8.