

Kikuchi-Fujimoto Hastalığı: Olgu Sunumu

KIKUCHI-FUJIMOTO DISEASE: A CASE REPORT

Nusret AKPOLAT*, Seyfettin YAHŞİ**, A. İhsan GÜNAL***

* Yrd.Doç.Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD,
** Asis.Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD,
*** Doç.Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji AD, ELAZIĞ

Özet

Kikuchi-Fujimoto hastalığı (KFH), nadir bir hastalık olup kronik böbrek yetmezliği ile ilişkisi ise bilinmemektedir. KFH, daha çok genç kadınlarda görülmekte ve sıklıkla servikal tek veya multipl lenfadenopati, ateş, kilo kaybı, terleme ve bazen hepatosplenomegali ile semptom vermektedir. Laboratuvar bulguları nonspesifiktir. Bu hastalığın orijini konusunda viral etkenler suçlanmakla beraber henüz orijini bilinmemektedir. Klinik seyri oldukça iyi olup, genellikle dört haftadan daha kısa bir sürede kendi kendine düzelir.

Kronik böbrek yetmezliği ve servikal lenfadenopatisi olan 46 yaşında kadın hastaya, lenf nodu biyopsisi sonucu KFH tanısı konuldu. Bu olgu, nadir görülmesi, klinik ve patolojik olarak sıklıkla lenfoma ile karışması ve kronik böbrek yetmezliği ile birlikteliği nedeniyle sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Kikuchi-Fujimoto hastalığı,
Kronik böbrek yetmezliği

T Klin Tıp Bilimleri 2002, 22:510-513

Summary

Kikuchi-Fujimoto disease (KFD) is a rarely encountered disease and the relationship of the disease with chronic renal failure is unknown. KFD predominantly affects young women, who present with solitary or multiple cervical lymphadenopathy accompanied by symptoms such as fever, weight loss, sweating, or, in exceptional cases, hepatosplenomegaly. Laboratory findings are nonspecific. Although, a viral origin has been suggested in etiology, the exact cause has not been identified yet. The clinical evolution is favorable and there's usually a spontaneous remission in less than 4 weeks.

We present a case of a 46-year-old woman with chronic renal failure who presented with cervical lymphadenopathy. Biopsy of a lymph node revealed a histopathologic picture compatible with KFD. This case was reported since KFD is rarely encountered and highly confused with lymphoma and coexistence with chronic renal failure.

Key Words: Kikuchi-Fujimoto disease,
Chronic kidney failure

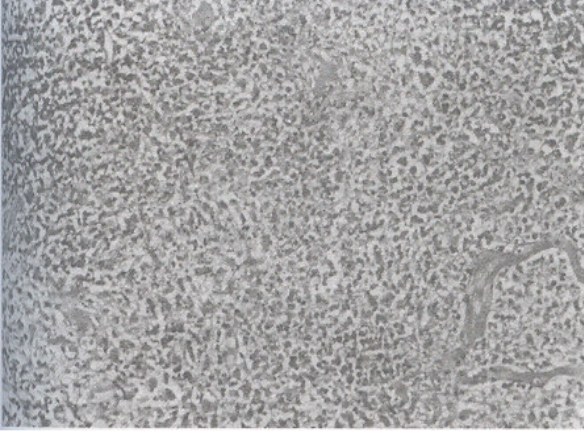
T Klin J Med Sci 2002, 22:510-513

İlk defa Kikuchi, Fujimoto ve ark.'ı tarafından 1972'de, lenf nodlarında nekroz, histiyositik proliferasyon ve granülosit yokluğu ile tanımlanan Kikuchi-Fujimoto hastalığı (KFH), daha çok Uzak Doğu'lu ve 30 yaş altı genç kadınları etkilemektedir (1-6). Primer olarak lenf nodlarında ağrsız şişme ve ateş ile semptom veren, kendi kendini sınırlayan ve nadir görülen benign bir hastalıktır (1-10). Diğer hastalıklarla birlikteliği ise çok daha nadirdir (7). Türk toplumunda nadir görülmesi (11), klinik ve patolojik olarak malign lenfomalar ve diğer lenfadenitler ile sıklıkla karışabilmesi (1,2) nedeniyle bu hastalık üzerinde daha da önemle durmayı gerektirmektedir. Bu olguda olduğu gibi kronik böbrek yetmezliği ile birlikte görülmesinin önemi ve patogenezi ise henüz açık değildir. Olgunun, tüm bu parametreler dikkate alınarak, literatür eşliğinde tartışılması amaçlandı.

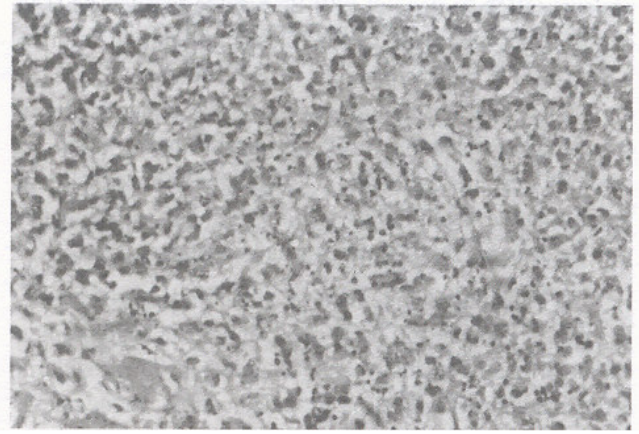
Olgu Sunumu

Aralık 2000'de ateş, halsizlik, öksürük ve ishal

şikayetleriyle Fırat Tıp Merkezi Dahiliye polikliniğine başvuran, 46 yaşındaki kadın hastanın, yapılan muayenesinde; kaşeksi, yaygın ödem, sol nazolabial olukta ülser, sol perianal bölgede abse ve batında assit saptandı. İki yıldır kronik böbrek yetmezliği (KBY) nedeniyle diyalize giren hastanın yapılan tetkiklerinde; hemoglobin:9.0 g/dl, hematokrit: 26.1, alkalen fosfataz: 350 U/L, total protein: 9.8 g/dl, kalsiyum: 10.5mg/dl, üre: 106 mg/dl, kreatinin: 4.74 mg/dl ve kreatin kinaz: 14 U/L ve Gruber Widal testi pozitif olarak bulundu. Batın ultrasonografisinde hafif derecede splenomegali ve assit dışında kayda değer bir özellik izlenmedi. Hastada gözlenen assit nefrojenik assiti ve yoğun ultrafiltrasyonla tamamen düzeldi. Gruber Widal testi pozitifliğinden dolayı hastaya tifo tanısı konarak siprofloksasin (500 mg, 2x1) başlandı. Tifo tedavisine cevap vermeyen hastada ateş, ciltte döküntü ve servikal lenfadenopati gelişti ve tetkikinde lökopeni tespit edildi.



Resim 1. Sol üst bölgede kısmen sağlam kalan lenfoid alan dışındaki alanlarda nekroz, çok sayıda apoptotik hücre, nükleer debris izlenmektedir. (H&E, x100)



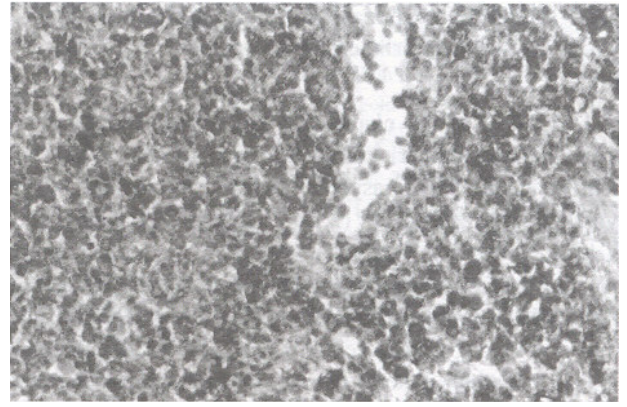
Resim 2. Daha büyük büyütmede, apoptotik hücreler, nükleer debrisler, histiyositler yoğun bir şekilde izlenmektedir. (H&E, x200)

Lenf bezinden alınan biyopsi örneği rutin takip işlemlerinden sonra 5 µ' luk kesitler alınarak Hematoksilen-Eozin, retikülin, PAS, Giemsa boyaları ile boyandı. Histopatolojik incelemede, lenf nodunun normal yapısının ortadan kalktığı ve diffüz olarak tutulduğu izlendi. Lenf nodunda yaygın ve belirgin apoptoz, nükleer debrisler, tek hücre nekrozları ve histiyositler görüldü. Bu hücreler ile karışık halde bir veya birden fazla nükleol içeren, genellikle çentikli, sentroblast benzeri hücreler ile immünoblastlar dikkati çekti (Resim 1,2). Histokimyasal boyamalara ek olarak yapılan avidin-biotin immunoperoksidaz boyamada, LCA (+++), CD 45RO (++), lizozim (+++) (Resim 3), CD 68 yaygın olarak (+++), daha seyrek olarak CD 20 (++) ve TdT ile negatif olarak boyandığı gözlemlendi. Hastaya bu bulgularla KFH tanısı kondu. İlk biyopsiden üç hafta sonra yapılan ikinci lenf nodu biyopsisinde, parakortikal hiperplazi izlendi. Daha önceki biyopsisinde izlenen apoptotik hücreler, nükleer kırıntılar ve tek hücre nekrozları bu biyopsi örneğinde izlenmedi. Birkaç hafta sonra hastanın şikayetleri ve klinik bulguları spontan olarak geriledi.

Tartışma

Histiyositik nekrotizan lenfadenit olarak da bilinen KFH, en sık servikal lenf nodlarını tutmasına rağmen aksiller, torasik, abdominal, ingüinal ve nadiren ektranodal tutulum da göstermektedir (4,5,12). Erken dönemlerde hastaların %80'den fazlasının kadın olduğu bildirilse de son zamanlardaki serilerde bu oranın 1.1:1 ile 2.75:1 kadın baskınlığı şeklinde olduğu görülmüştür. 11-80 yaş arasında görülebilmekle birlikte çoğunluğu 30 yaşın altındadır (5,10,13).

Etiyolojisi açık olmayan hastalığın klinik ve histolojik bulguları enfeksiyöz ajanları düşündürse de herhangi bir etken izole edilememiştir (1,5,6). Bazı çalışmalarda



Resim 3. İmmunohistokimyasal boyamada, yaygın sitoplazmik lizozim pozitifliği gösteren histiyositler (immunoperoksidaz, x200)

Epstein Barr virusuna karşı antikor titreleri yüksek bulunmasına rağmen (10,14) başka bir çalışmada ise, HSV-1, HSV-2, CMV ve EBV için yapılan DNA polimeraz'ın hepsinin negatif olduğu saptanmıştır (15). Histolojik olarak görülen nekroz SLE'da da görüldüğünden otoimmün bir hastalık olabileceği düşünülmüş ancak ispatlanamamıştır (1,5,6). Ultrastrüktürel çalışmalarda lenfosit ve histiyositlerin sitoplazmasının tubuloretiküler yapısı nedeniyle KFH'nın, çeşitli enfeksiyöz, kimyasal, fiziksel ve neoplastik ajanlara bağlı hiperimmün bir reaksiyon olabileceği ihtimalini güçlendirmiştir (14).

KFH, sıklıkla servikal lenfadenopati, ateş, ciltte döküntü, kilo kaybı, gece terlemesi ve nadiren hepatosplenomegali, yaygın lenfadenopati ve anemi gibi bulgularla açığa çıkar (4,5,7,11,14,16). Periferik kanda lenfositözla birlikte atipik lenfositler ve lökopeni vakalarının yaklaşık yarısında bulunur (5,10,14,17).

Still hastalığı (4), romatoid artrit (4), Hashimoto tiroiditi (5), SLE (7,18,19), diğer otoimmün hastalıklar (4), brusellozis (20), diyabetes mellitus (5), mitral valv prolapsusu (5) ve gebelik (20) ile birlikte görülen KFH'lu olgular rapor edilmiştir. Ancak ulaşılabildiğimiz literatürde, KBY ile KFH birlikteliğine ait veriye rastlamadık. Mevcut olgu, KBY ile birlikteliği açısından ilk olma özelliğini taşımaktadır. Fakat bu birlikteliği izah edecek klinik ve patolojik veri mevcut değildir. Hastalığın böbrek tutulumu ile ilişkisi ve renal fonksiyonları etkileyip etkilemediği yeni ve daha kapsamlı bir araştırma konusudur.

KFH patogenezinde, nekroz alanlarında görülen nükleer debriserin nekroza bağlı değil, apoptoza bağlı olduğu, etkilenen alanlarda histiyosit ve sitotoksik T-lenfositlerin de bulunduğu (1,6,10,20) ve plazmositoid monositlerle CD-8 pozitif T-lenfositlerin anahtar rol oynadığı ileri sürülmüştür (3). Son zamanlarda Takakuwa ve ark.'ı tarafından transmisyon elektron mikroskobu kullanılarak yapılan bir çalışmada, etkilenen alanlarda DNA fragmantasyonları ile apoptotik hücre ölümlerinin olduğu gösterilmiştir (3,20). KFH histogenezinde merkezde apoptozun bulunması sebebiyle nekrotizan lenfadenit yerine "apoptotik lenfadenit" isimlendirilmesinin daha doğru olacağı belirtilmektedir (20).

KFH, histolojik olarak histiyositik proliferasyon, düzensiz nekroz alanları, foliküler hiperplazi, büyük blastik lenfoid hücre proliferasyonu, karyoreksis ve granülosit yokluğu ile karakterizedir (2,3,4,20). Parakortikal alanlarda nekroz odaklarının histiyosit, immunoblast, lenfositler ve plazmositoid monositlerin agregatları ile sınırlandığı görülür (2,20). Nekrotik odak bazen fibrinle birlikte eozinofilik materyal ve yoğun karyorektik debris içerir (6,20). Morfolojik hücre ölüm patterni olan apoptozis son dönemlerde ayırıcı tanıda kullanılan önemli bir parametredir ve koagülasyon nekrozu ile karıştırılmamalıdır (20). Apoptotik hücre ve artıkları, çevresindeki hücrelerce hızlı bir şekilde fagosite edilir ve sindirilir. Lezyonun merkezinde nekroz gelişebilir (20). Nekrozun aksine apoptozda inflamasyon yoktur (20). Mitotik figürler normal ve patolojik alanlarda bulunabilir, fakat lenfoma kadar belirgin değildir (10).

Kuo, KFH'ında lenf nodunda izlenen morfolojik değişiklikleri, köpüksü histiyositlerin ve nekrozun bulunup bulunmamasına göre, proliferatif, nekrotizan ve ksantomatöz olmak üzere üç evreye ayırmıştır. Bunlar bilinmeyen farklı etiyolojik ajanların veya konak cevabının farklı evrelerini yansıtır. Proliferatif evrede nekroz olmaksızın plazmositoid monositler, immunoblastlar ve histiyositler bulunur. Nekroz evresinde ise karyorektik debris ile birlikte nekroz bulunur. Üçüncüsü ise iyileşme evresidir (3,4,21).

İmmunhistokimyasal bulgular, lenf nodundaki

histiyositlerin varlığını gösteren markırların pozitifliği ile karakterizedir. Bunlardan lizozim, alfa-1 antitripsin, CD68 ve KP-1 için güçlü pozitif, Leu M1 için negatif veya zayıf pozitifdir (6,10,14). Ayrıca T ve B lenfositlerden gelişen plazmositoid lenfositlerde CD3, CD20, CD45RO gibi, T ve B hücre markırlarıyla pozitif boyanırlar (14). Plazmositoid lenfositlerin Ki-M1P ile sitoplazmik boyanması, monosit kökenli olduğunu gösterir (22).

Histolojik olarak başlıca enfeksiyöz, otoimmün ve reaktif lenfadenitler ve lenfomalar ile ayırıcı tanıya gidilmelidir (2,5). Pek çok olguya başlangıçta yanlışlıkla lenfoma tanısı konduktan sonra, KFH olduğu anlaşılmıştır (1,23). Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken enfeksiyöz hastalıklar arasında başlıca tüberküloz, toksoplazmozis, kedi tırmığı hastalığı, yersiniyozis ve lenfogranüloma venorum yer almaktadır (5,24). Ayrıca bakteriyel, viral, protozoal ve fungal enfeksiyonların nekrotizan lenfadenitlerinden de ayrılmalıdır (2,6). Morfolojik olarak en fazla lupus lenfadeniti ve non-Hodgkin lenfomalar ile karışabilir. Lupus lenfadenitinde, çok sayıda hematoksilen cisimcik ve plazma hücresi ile nötrofiller bulunur. Diğer taraftan KFH'da nekrotik alanların çevresinde çok sayıda immunoblastların bulunması yanlışlıkla non-Hodgkin lenfomaya yönlendirmekle beraber, histiyosit ve monositlerden oluşan polimorfik hücre infiltrasyonunun bulunması ve patolojik olmayan alanlarda damar sayısının artması, karyorektik debris, apoptotik cisimcikler ve reaktif foliküllerin bulunması ile non-Hodgkin lenfomadan uzaklaşılır (1,2,6,10,25).

KFH'da spesifik bir tedavi yoktur. Semptomlar 1-4 ay içinde spontan olarak geriler ve tam iyileşme görülür (5-7,11,14,17). Rekürrens oranı %3 civarındadır ve tekrar biyopsilerde nonspesifik reaktif değişiklikler veya tipik KFH'ın histolojisi izlenir (14). Mevcut olguda da, bütün klinik semptomlar üç hafta içinde geriledi ve tamamen ortadan kalktı. Üçüncü hafta sonunda yapılan ikinci lenf nodu biyopsisinde parakortikal hiperplazi karakterinde reaktif lenfadenit izlendi.

Sonuç olarak KFH, nadir görülen, benign, kendi kendini sınırlayan ve tedavi edilmeksizin iyileşen bir hastalıktır. Bundan dolayı, özellikle lenfoma gibi malign ve agresif tedavi gerektiren hastalıklar ile ayırıcı tanıda bu hastalık göz önünde bulundurulmalıdır. Yanlış tanıdan kaçınmak için, KFH'nın morfoloji ve kliniği hakkında yeterli bilgiye sahip olmak gerekmektedir. Ayrıca bazı testlerde yanlış pozitifliklere neden olabileceği akıldan tutularak, test sonuçları ile klinik bulgular birebir uyum sağlamadıkça, test sonuçlarına şüphe ile bakılmalıdır. Böbrek tutulumu ile ilişkisi ise henüz karanlıktır.

KAYNAKLAR

1. Yoshino T, Mannami T, Ichimura K, Takenaka K, Nose S, Yamadori I. Two cases of histiocytic necrotizing lymphadenitis

- (Kikuchi-Fujimoto's disease) following diffuse large B-cell lymphoma. *Hum Pathol* 2000; 31: 1328-31.
2. Jayaraj SM, Lloyd J, Frosh AC, Patel KS. Kikuchi-Fujimoto's syndrome masquerading as tuberculosis. *J Laryngol Otol* 1999; 103: 82-4.
 3. Iguchi H, Sunami K, Yamane H, Konishi K, Takayama M, Nakai Y. Apoptotic cell death in Kikuchi's diseases: a TEM study. *Acta Otolarygol Suppl* 1998; 538: 250-3.
 4. Menasce LP, Banerjee SS, Edmondson D, Harris M. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease): continuing diagnostic difficulties. *Histopathology* 1998; 33: 248-54.
 5. Norris AH, Krasinskas AM, Salhany KE, Gluckman SJ. Kikuchi-Fujimoto disease: a benign cause of fever and lymphadenopathy. *Am J Med* 1996; 101: 401-5.
 6. Hollingsworth HC, Peiper SC, Weiss LM, Raffeld M, Jaffe ES. An investigation of the viral pathogenesis of Kikuchi-Fujimoto disease. Lack of evidence for Epstein-Barr virus or human herpes virus type 6 as the causative agents. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 134-40.
 7. Lopez C, Oliver M, Olavarria R, Sarabia MA, Chopite M. Kikuchi-Fujimoto necrotizing lymphadenitis associated with cutaneous lupus eritematosus: a case report. *Am J Dermatopathol* 2000; 22: 328-33.
 8. Correa H. Kikuchi-Fujimoto Disease: An Exuberant Localized T Cell Activation Arrested By Histiocytes? *Medscape Womens Health* 1996; 1: 5-9.
 9. Louis N, Hanley M, Davidson NM. Kikuchi-Fujimoto disease: a report of two cases and an overview. *J Laryngol Otol* 1994; 108: 1001-4.
 10. Takano Y, Saegusa M, Okudaira M. Pathologic analyses of non-overt necrotizing type Kikuchi and Fujimoto's disease. *Acta Pathol Jpn* 1993; 43: 635-45.
 11. Erdamar B, Süoğlu Y, Sunay T, Ağan M, Şirin M. Kikuchi-Fujimoto Hastalığı: Olgu Sunumu. *Ç. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi*, 1999; 24: 107-9.
 12. Rakic L, Arrese JE, Thiry A, Pierard GE. Kikuchi-Fujimoto lymphadenitis with cutaneous involvement. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 13: 118-22.
 13. Solt I, Gatas N, Cohen Y, Rimon D. Self-limited lymphadenopathy mimicking lymphoma or lupus (Kikuchi-Fujimoto disease). *Harefuah* 1999; 136: 34-6.
 14. Garcia CE, Girdhar-Gopal HV, Dorfman DM. Kikuchi-Fujimoto disease of the neck. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993; 102: 11-5.
 15. Huh J, Chi HS, Kim SS, Gong G. A study of the viral etiology of histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease). *J Korean Med Sci* 1998; 13: 27-30.
 16. Lorenzo HA, Gamallo AC, Ortega MV, Cabestrero AD, Camacho SJ, Arnalich HF. Histiocytic necrotizing lymphadenitis: Kikuchi-Fujimoto disease. Apropos of 6 cases. *An Med Interna* 1999; 16: 301-4.
 17. Tzeng CC. Histiocytic necrotizing lymphadenitis without granulocytic infiltration (Kikuchi-Fujimoto disease): a report of two cases. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih* 1994; 53: 66-70
 18. Chua SH, Giam YC, Sim CS. Systemic lupus erythematosus with erythema multiforme-like lesions and histiocytic necrotizing lymphadenitis: a case report. *Ann Acad Med Singapore* 1996; 25: 599-601.
 19. Hoffmann A, Kirn E, Kuerten A, Sander C, Krueger GR, Ablashi DV. Active human herpesvirus-6 (HHV-6) infection associated with Kikuchi-Fujimoto disease and systemic lupus erythematosus (SLE). *In Vivo* 1991; 5: 265-9.
 20. Takakuwa T, Ohnuma S, Koike J, Hoshikawa M, Koizumi H. Involvement of cell-mediated killing in apoptosis in histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease). *Histopathology* 1996; 28: 41-8.
 21. el-Mezni F, Mrad K, el-Mezni-Benzarti A, Zermani R, Ben AA, Ben JS. Kikuchi-Fujimoto subacute necrotizing lymphadenitis: two histologic forms observed in the same patient. *Ann Pathol* 1998; 18: 422-4.
 22. Hansmann ML, Kikuchi M, Wacker HH, Radzun HJ, Nathwani BN, Hesse K. Immunohistochemical monitoring of plasmacytoid cell in lymph node sections of Kikuchi-Fujimoto disease by a new pan-macrophage antibody Ki-M1P. *Hum Pathol* 1992; 23: 676-80.
 23. Wustenberb EG, Theissig F, Offergeld C, Huttenbrink KB. Necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease) as a rare cause of cervical lymphadenopathies. *Diagnosis and differential diagnosis. Laryngorhinotologie* 2000; 79: 93-5.
 24. Dylewski J, Berry G, Pham-Dang H. An unusual cause of cervical lymphadenitis: Kikuchi-Fujimoto disease. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 823-5.
 25. Pai SA, Naresh KN, Soman CS, Borges AM. Pseudolymphomatous phase of Kikuchi-Fujimoto disease. *Indian J Cancer* 1998; 35: 119-28.

Geliş Tarihi: 14.06.2001

Yazışma Adresi: Dr. Nusret AKPOLAT
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD,
23119 ELAZIĞ
nakpolat@firat.edu.tr