

KIKUCHI- FUJIMOTO DİSEASE: CASE REPORT

KIKUCHI- FUJIMOTO HASTALIĞI: OLGU SUNUMU

Yusuf Üzüm¹, Dilek Ersil Soysal¹, Volkan Karakus²

¹ Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Basın Sitesi, İzmir

² Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Muğla

Abstract

Kikuchi-Fujimoto disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis) is a disease of unknown etiology that most commonly affects young women. Symptoms most commonly consist of painless cervical lymphadenopathy that is often accompanied by fever, weight loss, and night sweats. The disease is thought to have an autoimmune origin. Clinically, differential diagnosis must be made from lymphadenopathies of malign origin for the disease etiology. Treatment is symptomatic, and manifestations usually resolve within weeks or months. Our case was a twenty-two years old woman presented with regional multiple enlarged cervical lymph nodes, fever and weight loss. She has been examined for infectious diseases and malignancy for a time before admission to our clinic. Here, we present the case to indicate that Kikuchi-Fujimoto disease has to be reminded in the differential diagnosis of patients with lymphadenopathy.

Key words: Kikuchi-Fujimoto disease, lymphadenopathy, lymphadenitis, malignity.

Özet

Kikuchi-Fujimoto hastalığı, (histiyositik nekrotizan lenfadenit), nedeni bilinmeyen ve özellikle genç kadınlarda görülen bir hastalıktır. Servikal bölgede ortaya çıkan ağrısız, benign karakterli lenfadenopatilere eşlik eden ateş yüksekliği, kilo kaybı, gece terlemesi gibi semptomlar görülür. Hastalığın otoimmün kökenli olduğu düşünülmektedir. Malign kökenli lenfadenopatilerle karışabilmesi sebebiyle de klinikte ayırıcı tanılar arasında yer almalıdır. Tedavisi semptomatik olup, belirtiler genellikle haftalar veya aylar içerisinde kaybolur. Olgumuz boyun bölgesinde bir alanda birden fazla lenfadenopati, ateş yüksekliği ve kilo kaybı nedeniyle başvurmuş 22 yaşında bir kadındır. Kliniğimize başvurmadan önce uzun süre enfeksiyon ve malignite yönünden araştırılmış olması nedeniyle klinikte ayırıcı tanılar arasında Kikuchi Fujimoto hastalığına da yer verilmesini irdelemek amacıyla sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Kikuchi-Fujimoto hastalığı, lenfadenopati, lenfadenit, malignite.

Giriş

Kikuchi-Fujimoto hastalığı nadir görülen, genellikle genç kadınlarda iyi huylu servikal lenfadenopatilerle karakterize bir hastalıktır. Hastalık 1 yaşından 75 yaşına kadar geniş bir yaş grubunda görülebilmekle birlikte, 40 yaşından genç kadınlarda daha fazla rastlanır. Kendini sınırlayan ve yaklaşık 6 hafta içerisinde kendiliğinden düzelen bir seyir izlemektedir. Servikal lenfadenopatiler daha çok posterior servikal üçgende görülmektedir. Kendini sınırlayan bu hastalık, klinik ve patolojik olarak yumuşak doku hastalıkları ve malignitelerle karışması sebebiyle tanı açısından dikkatli olunması gereken bir hastalıktır. Patofizyolojisi tam olarak belirlenememiş ancak yapılan çalışmalarda otoimmün apoptotik süreçler ve belirlenemeyen antijenik uyarıların neden olabileceği belirtilmiştir. Daha çok Japon ırkı ve diğer doğu Asya ülkelerinde görülmekle birlikte nadir vakalar Avrupa ve diğer kıtalardan da bildirilmiştir (1-6).

Olgu Sunumu

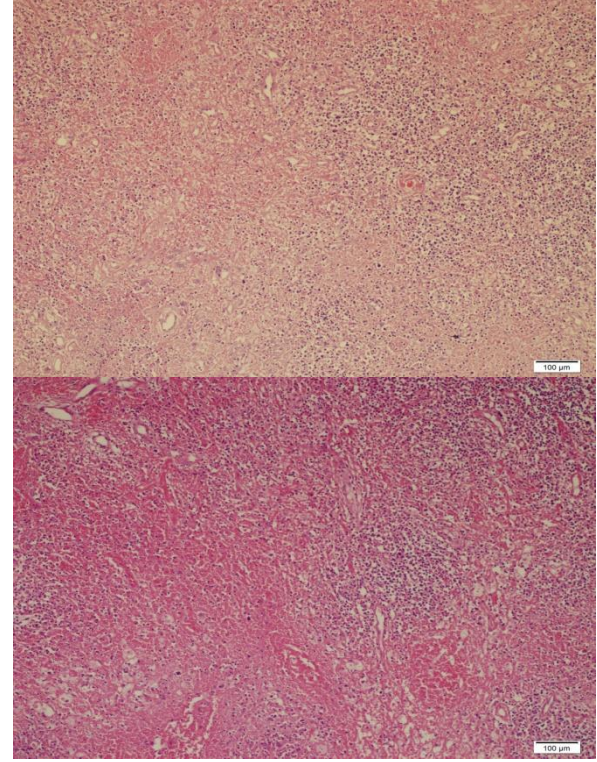
22 yaşında kadın hasta, yaklaşık 1 aydır devam eden ve ara ara 38 dereceyi bulan ateş yüksekliği, 4-5 kiloya varan kilo kaybı ve boynun sağ tarafında ele gelen ağrılı şişlik şikayeti ile başvurdu. Fizik bakısında sağ servikal bölgede yumuşak,

hareketli, en büyüğü 2 cm, sınırları net anlaşılamayan birkaç adet lenfadenopati saptandı. Hastanın öyküsünden antibiyoterapi almasına rağmen ateş yüksekliği ve lenf bezinin büyüklüğünde değişiklik olmadığı öğrenildi. Boyunun ultrasonografik incelemesinde; sağ posterior servikal üçgende konglomere tarzda 5 ile 20 mm arasında değişen boyutlarda en az 14-15 adet patolojik görünümde lenfadenopati izlendi. Bakıda, diğer bölgelerde ele gelen lenf nodu saptanmadı. Hepatosplenomegali saptanmadı. Laboratuvar tetkiklerinde; beyaz küre sayısı: 2,63 K/uL, nötrofil sayısı: 1,53 K/uL, hemoglobin: 11,6 g/dl, ortalama eritrosit hacmi (OEH): 83,4 fl, trombosit sayısı: 218 K/uL, eritrosit sedimentasyon hızı: 24mm/h, CRP: 0.86 mg/dl, prokalsitonin: 0.02 ng/ml, anti-nükleer antikor (ANA), anti-dsDNA negatif saptandı. Hemostaz paneli normal sınırlarda geldi; INR: 0.9, PT: 11sn ve aPTT: 29sn bulundu. Enfeksiyonu dışlamak açısından serolojik bakıda HIV-1, HIV-2, Hepatit A, B, C ve Hepatit E, toksoplazma, sitomegalovirüs (CMV), rubella ve Epstein-Barr Virus (EBV) değerlendirildi ve negatif bulundu. Tüberküloz lenfadenit tanısı ile ön kolun cilt altına PPD konuldu. Yetmiş iki saat sonra yapılan değerlendirmede PPD negatif bulundu. Periferik yaymasında atipik hücre saptanmadı. Radyolojik

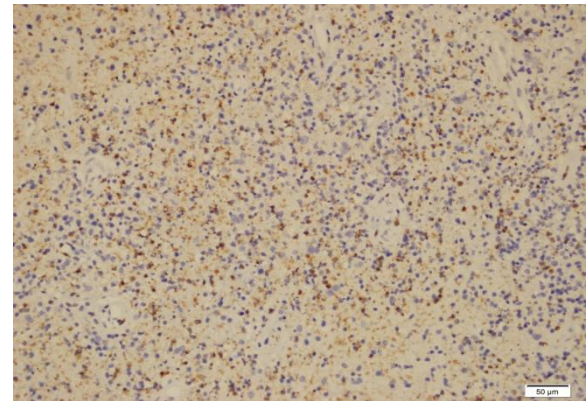
tetkiklerden kontrast verilerek yapılan boyun, toraks ve tüm batını içeren bilgisayarlı tomografileri değerlendirildi ve servikal bölgedeki lenfadenomegalilerin dışında kayda değer bir bulgu rapor edilmedi. Hastamızın yaklaşık 3 hafta süreyle kullanılan geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen ateş yüksekliğinin olması, bu süreçte servikal lenfadenopatisinin küçülmemesi, enfeksiyon belirteçlerinin negatif gelmesi ve nötropenisinin devam etmesi üzerine kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapıldı. Kemik iliği biyopsi sonucu hipersellüler bulundu ve patolojik bir bulguya rastlanmadı. Hastamızın servikal lenf bezinden alınan ince iğne aspirasyon biyopsisinin sonucu nekrotik materyal varlığında atipik lenfoproliferatif süreç olarak raporlandı. Lenfoid malignite ekartasyonu açısından eksizyonel lenf nodu biyopsisi yapılması uygun görüldü. Biyopsinin histopatolojik ve immunohistokimyasal incelemesi sonucunda histiyositik nekrotizan lenfadenit (Kikuchi-Fujimoto Hastalığı) tanısı konuldu (Şekil 1-3). Bu patoloji sonucu ile hastamızın almakta olduğu antibiyotikleri kesildi ve takibe alındı. İzleminde tedavisiz 4 hafta, toplamda 8 hafta sonunda lenf bezi boyutlarının ve hemogram değerlerinin normale döndüğü, ateş yüksekliğinin olmadığı görüldü. Yaklaşık bir yılın sonunda hastamızın

sorunsuz olarak takiplerine devam edilmektedir.

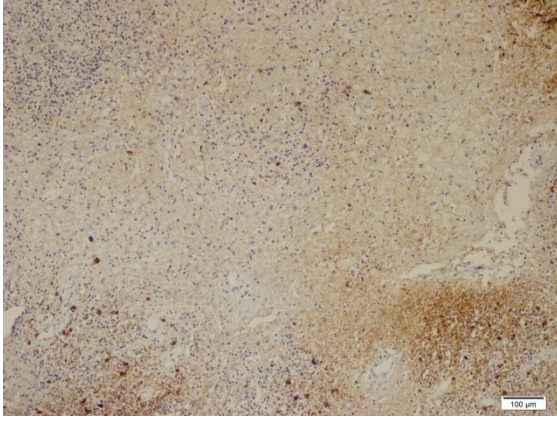
Şekil 1: Apoptoz ve nükleer debriler içeren nekrotik-nekrobiyotik alanlar çevresinde histiyositler (H&Ex10)



Şekil 2: İmmunohistokimyasal olarak bazı monositoid hücreler ve histiyositlerde myeloperoksidaz (MPO) pozitifliği (MPOx20)



Şekil 3: Nekrotik alanlarda immunohistokimyasal olarak CD20 negatifliği (CD20x10)



Tartışma

Kikuchi-Fujimoto hastalığı 1972 yılında Japonya da Dr M. Kikuchi ve Y. Fujimoto tarafından tanımlanmıştır. Histiyositik nekrotizan lenfadenit olarak da bilinen bu hastalık nadir görülen, genellikle genç kadınlarda iyi huylu servikal lenfadenopatilerle karakterize bir hastalıktır (1). Özellikle Japonya'dan bildirilen olguların yanısıra Amerika, Asya ve Avrupa kıtasından da izole olgular bildirilmiştir. Hastalığın etyopatogenezi tam anlaşılamamış olmakla birlikte enfeksiyöz ve otoimmün olayların önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda özellikle otoimmün apoptotik süreçler ve belirlenemeyen antijenik uyarıların hastalığa neden olabileceği belirtilmiştir (2). Bizim olgumuzun lenf bezi biyopsisinden elde edilen patoloji örneklerinde apoptoz ve nükleer debriler

içeren nekrotik-nekrobiyotik alanlar çevresinde histiyositlerin saptanmış olması ve bazı monositoid hücreler ve histiyositlerde tespit edilen myeloperoksidaz pozitifliği histiyositik nekrotizan lenfadeniti (Kikuchi-Fujimoto hastalığını) desteklerken, immunohistokimyasal incelemede nekrotik alanlarda saptanan CD 20 negatifliği de olguyu lenfoma tanısından uzaklaştırmıştır.

Epstein-Barr virüs, HHV-6, HHV-8, Parvovirus B19, HIV ve HTLV-1 gibi virüslerin hastalığın oluşmasında rolü olduğu düşünülmektedir, fakat yapılan serolojik testlerde virüse karşı oluşan antikorlar negatif gelmekte ve hastalarda virüs partikülleri saptanamamaktadır (3). Hastamızda değerlendirebildiğimiz viral serolojik markerlar da negatif bulunmuştur.

Kikuchi-Fujimoto hastalığı klinik ve histolojik olarak lenfomalar, metastatik adenokanserler, tuberküloz, Kawasaki hastalığı, enfeksiyöz mononükleozis ve herpes virüs enfeksiyonları ile karışabilir ve tanı konulmasını zorlaştırabilir (4-6).

Hastalık için spesifik tanı koydurucu klinik ve laboratuvar testi yoktur. Tanı için hastalıktan şüphelenmek gerekmektedir. Öyküsünde özellikle boyun posterior bölgesinde servikal lenfadenomegalisi olan ve kilo kaybı, bulantı, kusma, baş ağrısı, artralji, myalji,

ciltte kızarıklık gibi semptomlardan herhangi biri veya birden fazlası olan hastada ayırıcı tanılar dışlandıktan sonra Kikuchi-Fujimoto hastalığı düşünülebilir. Bizim hastamızda da olduğu gibi hastalığın tanısı etkilenen lenf bezinin eksizyonel biyopsi ile çıkarılarak incelenmesi sonucunda hastalık için patognomik histopatolojik bulguların varlığı durumunda konulabilir (7).

Hastalık çoğu zaman herhangi bir tedavi gerekmeden kendi kendini sınırlayarak 6 hafta içinde düzelmektedir. Bizim olgumuzda bu süreç 8 haftaya kadar uzamıştır.

Hastalığın tekrarlama olasılığı % 10'un altında olduğu tahmin edilmektedir (8). Hastalığın tekrarlama zamanı 8 yıla kadar uzayabilmekte ve bu sebeple hastalara uzun dönem izlem önerilmektedir (8,9). Olgumuz takiplerinde bir yılı tamamlamış olup, bu süreçte hastalığın tekrarını düşündürecek klinik veya laboratuvar bulgularına rastlanmamıştır ve halen takipleri üçer aylık aralıklarla devam etmektedir.

Hastalık nadir de olsa ölümlerle sonuçlanabilmektedir. Literatürde kardiyak, hepatik ve pulmoner sebepli ölümler bildirilmiştir (10). Hastalığın uzun dönem izlemi sırasında sistemik lupus eritematoz (SLE) gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır. SLE'nin yanısıra sistemik juvenil idiopatik artrit, antifosfolipid antikor sendromu, bilateral üveit ve polimiyozit gibi diğer otoimmün durumlar Kikuchi-Fujimoto hastalığına eşlik edebilir (7).

Sonuç

Lenf nodu büyümesi ile gelen hastaların klinik yönetimi oldukça zordur. Kikuchi-Fujimoto hastalığı oldukça nadir görülen ve ayırıcı tanılar arasında düşünülmedikçe tanı konulması zor bir hastalıktır. Bu vakayı sunmamızın nedeni, günlük klinik çalışma hayatımızda nadir görülen Kikuchi-Fujimoto hastalığı hakkında farkındalık yaratmak ve lenf nodu büyümesi olan hastalarda Kikuchi-Fujimoto hastalığının da ayırıcı tanılar arasında olması gerektiğini hatırlatmaktır.

Kaynaklar

- 1- Rammohan A, Cherukuri SD, Manimaran AB, et al. Kikuchi-Fujimoto disease: a sheep in wolf's clothing. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 41(3):222-226.
- 2- Deaver D, Horna P, Cualing H, Sokol L. Pathogenesis, diagnosis, and management of Kikuchi-Fujimoto Disease. *Cancer Control* 2014; 21(4): 313-321.
- 3- Kaushik V, Malik TH, Bishop PW, Jones PH. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease): A rare cause of cervical lymphadenopathy. *Surgeon* 2004;2(3):179-182.
- 4- Bosch X, Guilabert A, Miquel R, Campo E. Enigmatic Kikuchi-Fujimoto disease: a comprehensive review. *Am J Clin Pathol* 2004;122(1):141-152.
- 5- Veja GE, Martin CV, Ruiz-Capillas JJ, Calvet CL, Villa JS. Linfadenitis histiocitica necrotizante de Kikuchi. *Revista Clinica Espanola* 2003;203(7):343-345.
- 6- Sharma OP. Unusual systemic disorders associated with interstitial lung disease. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2001;7(5):291-294.
- 7- Bosch X, Guilabert A. Kikuchi-Fujimoto disease. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1(1):18.
- 8- Kucukardali Y, Solmazgul E, Kunter E, et al. Kikuchi-Fujimoto disease: analysis of 244 cases. *Clin Rheumatol* 2007;26(1):50-54.
- 9- Bogusz AM, Bhargava P. Recurrent histiocytic necrotizing lymphadenitis with a long latency in a patient with autoimmunity: a case report and review of literature. *Int J Surg Pathol* 2013;21(3):287-296.
- 10- Kampitak T. Fatal Kikuchi-Fujimoto disease associated with SLE and hemophagocytic syndrome: a case report. *Clin Rheumatol* 2008;27(8):1073-1075.