

Kikuchi-Fujimoto Hastalığı

Kikuchi-Fujimoto Disease

¹Ömer Erdur, ²İbrahim Erdim, ²Zahide Mine Yazıcı, ²Rasim Yulmazer, ²Fatma Tülin Kayhan

¹Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
²Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Özet

Kikuchi-Fujimoto hastalığı (KFH) ya da histiositik nekrotizan lenfadenit daha çok servikal lenfadenopati ve üst solunum yolu enfeksiyonu belirtileri ile kendini gösteren benign seyirli bir hastalıktır. Etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, nadir gözlenen ve kendi kendini sınırlayan bu hastalığın tanısı eksizyonel lenf nodu biyopsisi ve histopatolojik bulgular ile konur. Bu çalışmada servikal lenf adenit ile kliniğimize başvuran ve yapılan eksizyonel biyopsi sonrası KFH tanısı konulan iki hastayı sunmak istedik.

Anahtar kelimeler: Kikuchi, Fujimoto, nekrotizan lenfadenit, histopatoloji

Abstract

Kikuchi-Fujimoto disease (KFD), also known as histiocytic necrotizing lymphadenitis is characterized by upper airway infection signs and lymphadenopathy, usually in the servical region. An excisional biopsy from an effected lymph node followed by histopathological examination was needed for diagnosis of this rare, benign, self-limiting disease. In this article we present two cases with servical adenopathy who diagnosed Kikuchi-Fujimoto disease.

Key words: Kikuchi, Fujimoto, necrotizing lymphadenopathy, histopathology

GİRİŞ

Kikuchi-Fujimoto hastalığı (KFH) veya nekrotizan histiositik lenfadenit akut veya subakut başlangıçlı, kendi kendini sınırlayan benign bir lenfadenopati etkeni olarak kabul edilir (1, 2). İlk kez 1972 yılında Japonya'da tanımlanan KFH daha çok Uzak Doğu Asya ülkelerinde görülen nadir bir hastalıktır(3). Hastalık 11-80 yaşları arasında görülebilse de daha çok 20-30 yaşlarında görülür (4). Etiyolojisi tam olarak aydınlatılmayan hastalık, kadınlarda erkeklerden 2-3 kat daha sık görülmektedir. Generalize lenfadenomegali yapabildiği gibi daha çok servikal lenfadenomegali şeklinde görülür (5). Beraberinde ateş, terleme, halsizlik, karın ağrısı ve deri döküntüleri gibi semptomlar görülebilir. Ayırıcı tanıda öncelikle malign hastalıklar (başta lenfoma ve adenokarsinom metastazi), tüberküloz, toksoplazma, kedi tırmığı hastalığı, parvo virüs gibi enfeksiyonlar ya da otoimmün hastalıklar düşünülür (6,7). Türk toplumunda KFH seyrek görülmesi nedeniyle lenfadenopatilerin ayırıcı tanısında gözden kaçmaktadır. Bu yazıda KFH tanısı konulan 2 hastanın sunumu yapılmıştır.

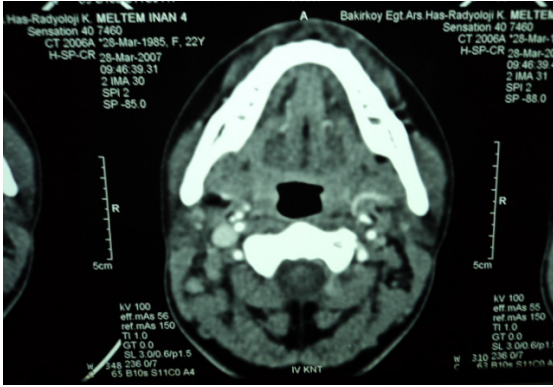
OLGU 1

Yirmi iki yaşında kadın hasta, boyun her iki yanında ağrısız şişlik şikayeti ile başvurdu. Yaklaşık 5 ay önce hasta tarafından fark edilen kitle dışında hastanın ek şikayeti yoktu. O dönemde başvurduğu hekim tarafından 2 farklı grup antibiyotik kullanan hastanın şişliğinde gerileme olmadı. Hastanın yapılan muayenesinde ve radyolojik tetkikler neticesinde vücudunun başka bir yerinde lenfadenomegaliye rastlanmadı. Yapılan kulak burun boğaz muayenesinde sağ ve sol posterior üçgende en büyüğü 2x2 cm boyutunda, mobil, multipl lenfadenopatiye rastlandı. Endoskopik nazofarenks ve larenks muayenesi doğaldı. Tüberküloz için yapılan incelemede PPD negatif, ARB balgamda negatif ve toraks tomografisi normaldi. Toksoplazma, salmonella ve burusella için yapılan serolojik testler ve enfeksiyöz mononükleozis Ig'i negatif olarak

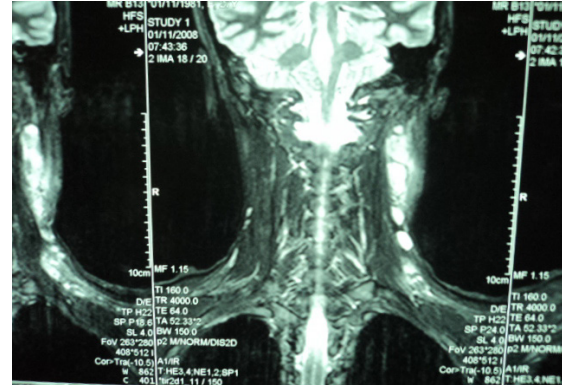
bulundu. Hastanın tam kan sayımı, biyokimya, sedimentasyon, CRP ve RF değerleri normal sınırlar içerisindeydi. Boyun ultrasonografi (US) her iki taraf sternokleidomastoid adele posteriorunda en büyüğü 2x2 cm boyutlarında multipl adenopatiler mevcuttu. Yapılan karotid ve vertebral arter doppler sonografisi normaldi. Boyun tomografisinde boyun her iki taraf posterior üçgene uyan kısımda multipl adenopatiler mevcuttu. (Şekil 1). Hastaya yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) sonucunda atipik hücrelerin gözlenmediği, miks lenfoid hücreler, kan elemanları ve iltihabi hücrelerin gözlendiği non-spesifik bulgular saptandı. Bu nedenle sol taraftaki en büyük lenf noduna eksizyonel biyopsi uygulandı. Histopatolojik incelemede lenf nodunun yer yer yapısının bozulmuş olduğu gözlemlendi. Geniş nekroz alanları, apoptotik ve çift çekirdekli hücrelere rastlandı. Geniş alanlarda lenf nodunun doğal yapısını korumuş, foliküllerin germinal merkezleri genişlemiş olarak gözlemlendi (Şekil 2). Yapılan immunohistokimyasal boyamalar (CD43, CD3, CD15, CD20, CD30, CD68, CD79a) ile lenfoid hücrelerde mikst tipte ve malign özellik göstermeyen boyanma gözlemlendi. CD68 pozitif histiositlerin gözlenmesi, atipinin olmaması ve nötrofillerin gözlenmemesi ile hastaya nekrotizan histiositik lenfadenit (Kikuchi-Fujimoto lenfadeniti) tanısı konuldu. Hastanın 37 aylık takibinde lenfadenopatilerinin gerilediği gözlemlendi.

OLGU 2

Yirmi yedi yaşında kadın hasta kliniğimize yüksek ateş, gece terlemesi, halsizlik, eklem ağrıları, küçük eklemlerde şişlik oluşması ve boyun sol tarafta ve çene altında ağrılı şişlik şikayetiyle başvurdu. Rutin kulak burun boğaz muayenesinde boyundaki kitleler dışında patoloji saptanmadı. Boyun sol taraf üst-orta jugulerde sert, semi-mobil 2x3 cm boyutlarında hassas kitlesi ve sol submandibüler bölgede 2x2 cm boyutlarında sert, fikse, ağrılı kitlesi olan hastaya 2 haftalık antibiyotik, antienflamatuar ve parasetamol tedavisi başlandı. Dahiliye ile konsülte



Şekil 1. Posterior üçgende gözlenen multipl LAM



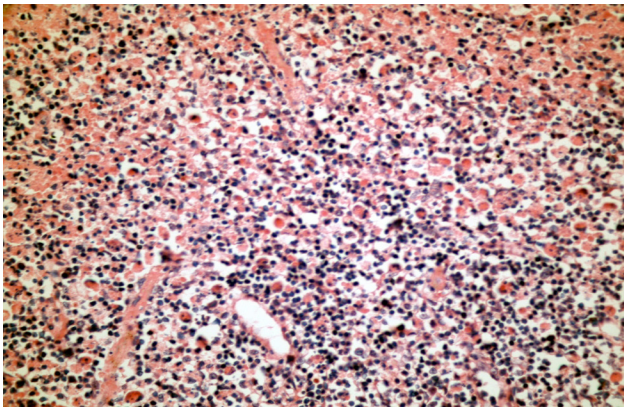
Şekil 3. Sol servikal zincirdeki boylu boyunca uzanan LAM pakesi

edilen hastada başka bir hastalık saptanmadı. Sistemik muayenesinde aksiller bölgede multipl, mobil, ağrılı lenfadenopatiler saptandı. Batın ultrasonografisinde hepatosplenomegaliye rastlanırken toraks tomografisinde patolojik lenfadenopatiye rastlanmadı. Tüberküloz için yapılan testler negatif olarak değerlendirildi. Viral serolojik testler, RF ve antinükleer antikor testi (-) idi. Laboratuvar tetkiklerinde, Hb 12, lökosit 9000/mm³, trombosit 224000/mm³, sedimentasyon hızı 46mm/h, CRP 38mg/l olarak saptandı. Boyun US tetkikinde sol submandibüler bölgede 30x15 mm, sol servikal zincirde en büyüğü 25x12 mm, posterior üçgende en büyüğü 13x3 mm boyutlarında çok sayıda kistik lenf nodu izlendi. Karotid ve vertebral arter doppler tetkiki normal sınırlarda değerlendirildi. Boyun MR tetkikinde sol submandibuler space, jugulodigastrik, internal jugüler zincir ve posterior servikal zincirde en büyüğü 3 cm boyunda lenfadenopati pakesi saptandı. (Şekil 3) Uygulanan tedaviden tam olarak fayda görmeyen hastanın, yapılan İİAB sonucunda malignite bulguları olmayan çok sayıda matür lenfosit ve kan elemanları bulgularıyla non-spesifik lenfadenit tanısı konuldu. Kitlenin boyutunda değişiklik olmaması üzerine, sol üst-orta juguler bölgedeki kitlesinden eksizyonel biyopsi alındı. Histopatolojik incelemede lenf nodu yapısının düzensiz nekroz

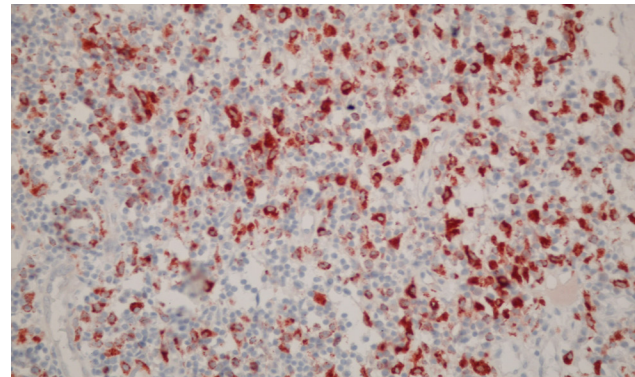
alanlar nedeniyle bozulduğu, bu nekrotik alanlarda polimorf nüveli lökosit içermeyen karyektik debris ve nekroz kenarlarında yoğun histiositik, immünohistokimyasal hücrelere rastlandı. İmmünohistokimyasal bulgular (fokal olarak CD68 pozitif histiositler) neticesinde nekrotizan histiositik lenfadenit (Kikuchi-Fujimoto lenfadeniti) tanısı konuldu (Şekil 4). Atipinin ve monomorfik görünümünün olmaması, ayrıca nekroz varlığına rağmen nötrofillerin gözlenmemesi lenfoma tanısından uzaklaştırmıştır. Hastanın antienflamatuvar tedavi verilerek takibe alındı ve zamanla kitilde küçülme gözlemlendi. Hasta hala takibimiz altında olup 34 aylık takiplerinde nüks gözlenmedi.

TARTIŞMA

KFH patogenezi tam olarak anlaşılamamakla beraber viral ajanlar veya diğer antijenlerin başlattığı hiperimmün yada otoimmün mekanizmalar ile apoptozisin neden olduğu ileri sürülmektedir (2,8). Viral hastalıklarda görülen semptomların görülmesi ve geçmişte KFH tanısı konulan hastaların bir kısmında bazı viral hastalıkların saptanması (Epstein -Barr virüs, herpes virüs 6, herpes virüs 8, parvovirüs B19, parainfluenza) nedeniyle viral etyoloji üzerinde sıkça durulsa da



Şekil 2. Nekroz alanı komşuluğunda, nekrobiyotik, apoptotik hücreler, histoyositler (H&EX400)



Şekil 4. Nekroz alanı komşuluğunda CD68 primer antikoruna pozitif boyanan histiositik hücreler. (CD68 primer antikoruna X400)

serolojik ve moleküler düzeyde yapılan çalışmalarda kanıtlanmış etyoloji yoktur(9). KFH çoğunlukla servikal lenf nodlarını tutsa da aksiller, torasik, abdominal ve inguinal lenf nodlarında da tutulum olabilir (5). Beraberinde ateş, eklem ağrısı, deri döküntüsü, hepatosplenomegali ve solunum yolları enfeksiyonu bulguları eşlik edebilir (5). Ekstranodal tutulum nadiren rastlanmaktadır (10). Bizim ilk olgumuzda sadece servikal lenfadenomegali mevcutken beraberinde ek bir semptom yoktu. İkinci olgumuzda boyunda, aksiller bölgedeki lenf nodlarında tutulum, hepatosplenomegali mevcuttu ve beraberinde ateş, halsizlik, eklem ağrıları da mevcuttu. KFH genç adult kadınlarda sık görülür(8). Ancak son yıllarda yapılan yayınlarda erkek kadın oranının 1/1'e yaklaştığı belirtilmektedir (11). Bizim iki olgumuzda genç kadın hasta idi. KFH tanısı lenf ganglionunun histopatolojik incelemesi ile konulur. Histopatolojik özelliği dolayısıyla geç tanı konabilmekte hatta yanlış tanı ve tedaviye yol açabilmektedir (12). İİAB'nin duyarlılığı düşük olup yanlış tanı oranı %40 olarak belirtilmiş ve en çok non-Hodgkin lenfomalar (NHL) ile karıştığı belirtilmiştir (13). Patolojik incelemede yaygın karyorekzis ve nükleer debrisin eşlik ettiği fokal nekrotik odaklar ve bunların etrafında çoğalan histiositler, immunoblastlar, yer yer plazma hücreleri ve T lenfositler ile karakterizedir (14). Nekrotik alanlarda CD 68 pozitif boyanan histiositlerin birikimi de tanıda yardımcıdır (15). Sık mitoz gösteren bu hücre toplulukları ve histiositlerle beraber karyorekzis gözlenmesi nedeniyle lenfomalarla karışır (10). Ancak hücrel atipinin ve monomorfik görünümünün olmaması ayrıca nekroz varlığına rağmen nötrofil lökositlerin bulunmaması ile lenfomadan ayırımında önemlidir (3).

Literatürde SLE tanısı konan hastalarda sonradan KFH geliştiği veya KFH tanısı alan hastaların takibinde SLE geliştiği bildirilmiştir(5,6). 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'dan ayırımında önemlidir (3). SLE ve diğer otoimmün hastalıkların ayırımında serolojik testlerden de faydalanılır. Bizim iki hastamızda da SLE veya diğer otoimmün hastalıklar saptanmadı. Ayırıcı tanıda SLE dışında; lenfoma, adenokarsinom metastazı, vaskülitik hastalıklar, enfeksiyöz hastalıklar (tüberküloz, yersinia spp., toksoplasma, enfeksiyöz mononükleozis, tularemi...) da araştırılmalıdır. Literatürde özellikle lenfoma (2,13) ve tüberküloz (2) hastalığıyla sık karıştırılabildiği ve ayırıcı tanısında dikkatli olunması gerektiği belirtilse de tularemi hastalığı bölgemizde ve ülkemizde son dönemlerde sıkça rastlandığından mutlaka göz önünde bulundurulması gerekir. Tulareminin Türkiye'de sık gözlenen orofarengeal formunda inatçı, nonspesifik servikal lenfadenopatiler görülür (16). Servikal lenfadenopatiler genelde ön-üst juguler bölgede gözlenir (16) Tularemi, hastadan alınan anamnez, kitlenin lokalizasyonu ve serolojik testler ile KFD'dan ayırıcı tanısı yapılır. Eğer kitle eksize edildiyse histopatolojik olarak, immünohistokimyasal boyama bulgularıyla da ayırım yapılabilir.

KFH'nın spesifik bir tedavisi yoktur. Genelde hastalık 6 ay içerisinde kendini sınırlar. Ancak fatal seyreden olgularda bildirilmiştir (3). Hastalığın nüks oranı %3-4 olarak saptanmıştır (17). Bizim hastalarımızda da hastalık kendi kendini sınırladı ve takip süreleri içerisinde nüks saptanmadı. Boyun kitlesiyle gelen hastalarda nadir görülse de ayırıcı tanıda KFH da düşünülmelidir. Klinik ve laboratuvar incelemeleriyle tanı konulamayan hastaların histopatolojik incelemeleri daha dikkatli yapılarak yanlış tanı ve tedaviler önlenecektir.

KAYNAKLAR

1. Komagamine T, Nagashima T, Kojima M, et al. Recurrent aseptic meningitis in association with Kikuchi-Fujimoto disease: case report and literature review. *BMC Neurol* 2012; 29;12:112.
2. Pandit S, Das A, Choudhury S, Das SK. A rare case of Kikuchi-Fujimoto disease. *J Nat Sci Biol Med.* 2013; 4(2):490-2.
3. Ramiraz AL, Johnson J, Murr AH. Kikuchi-Fujimoto's Disease: An easily misdiagnosed clinical entity. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 125: 651-3.
4. Miller WT, Perez-Jaffe LA. Cross-sectional imaging of Kikuchi Disease. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23: 548-51.
5. Bhat NA, Hock YL, Turner NO, Das Gupta AR. Kikuchi's disease of the neck (histiocytic necrotizing lymphadenitis). *J Laryngol Otol* 1998; 112: 898-90.
6. Scully DF, Walsh C, Eskander HF, Kane D. Kikuchi-Fujimoto disease--an unusual mimicker? *N Z Med J* 2013; 27:126(1383):85-8.
7. Madle-Samordjiza N, Turkulov V, Vukadinov J, Stajnic C, Canak G. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease) *Med Pregl* 2000; 53: 513-6.
8. Bosch X, Guilabert A. Kikuchi-Fujimoto disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2006; 23;1(1):1
9. Köseoğlu RD, Güven M, Filiz NO. Ankara Üniv Tıp Fak Mecmuası 2006; 59: 182-5.
10. Sun-wing 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: 953-7.
11. Bosch X, Guilabert A, Miquel R et al. Enigmatic Kikuchi-Fujimoto disease: a comprehensive review. *Am J Clin Pathol* 2004; 122:141-52.
12. Ada M, Kaytaz A, Korkut N, et al. Kikuchi disease. *Turk Arch Otolaryngol* 1995; 33: 57-9.
13. Ramiraz AL, Johnson J, Murr AH. Kikuchi-Fujimoto's Disease: An easily misdiagnosed clinical entity. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 125:651-3.
14. Kapadi V, Robinson BA, Angus HA. Kikuchi 's disease presenting as fever of unknown origin. *Lancet* 1989; 2:1519-20.
15. Kılıç G, Yücel ÖT, Üner A. A rare pathological entity: Kikuchi-Fujimoto disease. *Turk Arch Otolaryngol* 2003; 41:100-3.
16. Çağlı S, Vural A, Sönmez O, Yüce I, Güney E. Tularemi: a rare cause of neck mass, evaluation of 33 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011; 268(12):1699-704
17. Sousa Ade A, Soares JM, Sá Santos MH, Martins MP, Salles JM. Kikuchi-Fujimoto disease: Three case reports. *Sao Paulo Med J* 2010;128:232-5.