

KIKUCHI - FUJIMOTO HASTALIĞI

OLGU SUNUMU

Dr. Öner DOĞAN*, Dr. Melih AKTAN**, Dr. Mehmet AĞAN*

ÖZET: Kikuchi-Fujimoto hastalığı (granülosit infiltrasyonu içermeyen nekrotizan, histiositik lenfadenit), histolojik olarak habis lenfomalarla karışabilen selim seyirli bir tablodur. Seyrek görülmesi nedeniyle patologların çoğu histolojik tanı konusunda yeterli tecrübeye sahip değildir. Tanı yanlışlığına yol açmış olması ve Türkiye'de bildirilen ilk olgu olması nedeniyle bir Kikuchi-Fujimoto hastalığı olgusu sunulmaktadır. Sağ koltuk altında 1 aylık şişlik şikayeti olan 34 yaşındaki kadın hastanın sağ aksiller lenf ganglionu biopsisinin patolojik incelemesi sonucunda "lenf ganglionunda malign histiositosis veya miyelomonositer lösemi infiltrasyonu" olabileceği belirtilerek "lenf ganglionunda malign tümöral infiltrasyon" tanısı konulmuş. Rutin klinik ve laboratuvar incelemelerinde belirgin özellik saptanmayan hastanın biopsisine ait parafin blokları İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda konsülte edilmiş, histopatolojik olarak Kikuchi-Fujimoto'nun histiositik nekrotizan lenfadeniti tanısı konulmuştur. Altı senedir izlenmekte olan ve herhangi bir antineoplastik tedavi uygulanmayan hasta sağlıklı olarak yaşamını sürdürmektedir.

ANAHTAR KELİMELE: Lenf ganglionu, Kikuchi-Fujimoto hastalığı, nekrotizan lenfadenit.

SUMMARY: (KIKUCHI-FUJIMOTO DISEASE: CASE REPORT): Kikuchi-Fujimoto disease (histiocytic lymphadenitis without granulocytic infiltration) was a benign self limiting condition that might be histologically mistaken for malignant lymphoma and other malignant causes of lymphadenopathy both clinically and histopathologically. Because this condition is uncommon, most pathologists have limited personal experience in its histologic diagnosis. We reported the first case of Kikuchi-Fujimoto disease in Turkey. A 34 year-old woman presented with one month history of swelling of her right axillary region. Pathologic examination of an excisional lymph node biopsy from this region was reported as "malignant histiocytosis or infiltration of myelomonocytic leukemia" and was diagnosed as "malign neoplastic infiltration of the lymph node". The results of routine biochemical and hematological test and the radiologic examinations were normal. The bone marrow trephine biopsy and the liver biopsy revealed no evidence of a neoplastic infiltration. The paraffin block material was consulted with the Department of Pathology University of Istanbul, School of Medicine. Histopathologic and immunohistopathologic findings were interpreted as histiocytic necrotizing lymphadenitis without granulocytic infiltration. A pathologic diagnosis of Kikuchi-Fujimoto disease was made. She was not receiving any therapy. She is well 6 years after the biopsy.

KEY WORDS: Lymph node, Kikuchi-Fujimoto disease, necrotizing lymphadenitis.

GİRİŞ

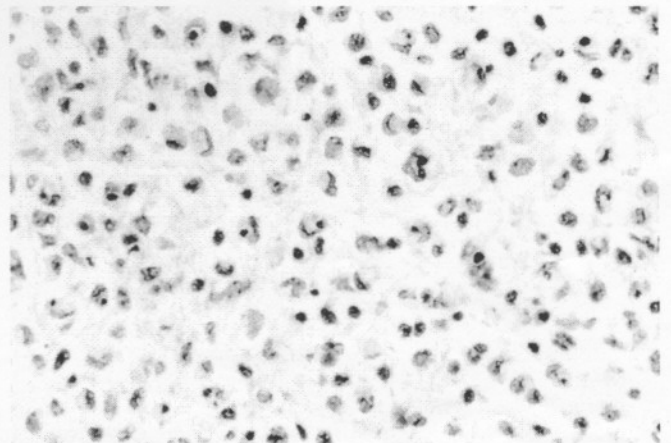
Kikuchi-Fujimoto hastalığı veya histiositik nekrotizan lenfadenit, daha çok genç kadınlarda servikal lenfadenit tablosu ile ortaya çıkıp kendiliğinden gerileyen, sebebi belirlenmemiş, reaktif bir olaydır. İlk olarak 1972 yılında Japon literatüründe, daha sonra 1977 yılında İngiliz literatüründe (1) tanımlanmış, uzak doğuda ve daha sonra batı ülkelerinde çok sayıda olgu bildirilmiştir (2,3,4). Malign lenfomalar da dahil olmak üzere pek çok klinik ve patolojik tablo ile karışabilen ve ülkemizde yeterince tanınmayan Kikuchi-Fujimoto hastalığına ait literatür bilgileri, kliniğimizde belirlediğimiz ilk olguya ait özelliklerle beraber sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

34 yaşında genel durumu iyi olan kadın hasta 1 ay önce sağ koltuk altında şişlik farketmiş. Beraberinde ağrı, ateş, halsizlik, zayıflama, terleme ve kilo kaybı yokmuş. Gittiği doktor tarafından eksizyonel biopsi ile çıkartılan sağ aksilla-sındaki kitlenin boyutları 6.5x3x1 cm bulunmuş ve içinde en büyüğü 1.5 cm olan lenf ganglionları tesbit edilmiş. Histopatolojik inceleme sonucunda "lenf ganglionunda malign tümöral infiltrasyon" tanısı konulup ayırıcı tanıda "parsiyel tutulum gösteren malign histiositosis veya miyelomonositer lösemi infiltrasyonu" olabileceği belirtilmiş. Tetkik ve tedavi amacıyla İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran hastanın fizik muayenesinde biopsinin yapıldığı yerde pürülan bir akıntı tesbit edildi. Genel durumu iyi olan hastanın yüzeysel lenfadenomegalisi, hepatosplenomegalisi, solukluğu, peteşi ve ekimozu yoktu.

Laboratuvar tetkiklerinde Hb 12.7 g/dl Hct %40, lökosit $6.8 \times 10^9/l$, trombosit $412 \times 10^9/l$, periferik formülde %47 segment nötrofil, %8 çomak nötrofil, %6 monosit, %1 eozinofil ve %38 lenfosit bulundu. Kan biokimyasında sedimentasyon saatte 55 mm olup, LDH ve ürik asit de dahil olmak üzere tüm değerler normal sınırlar içindeydi. Hastanın malign bir lenfoma açısından yapılan tetkiklerinden bilgisayarlı göğüs ve batin motografilerinde, kemik iliği aspirasyon ve biopsisinde, karaciğer iğne biopsisinde patolojik bir bulguya rastlanmadı.

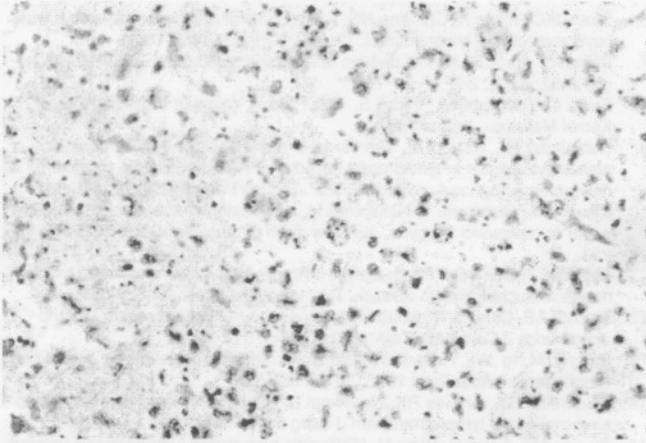
Bunun üzerine lenf ganglionuna ait parafin bloklar İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda incelendi. Parafin bloklardan elde edilen kesitlere Hematoksilen-Eosin, PAS, Giemsa, Ag-NOR gümüşleme teknikleri uygulandı. Biotin-streptavidin-peroksidaz sistemi kullanılarak pansitokera-tin, epitelyal membran antijeni, LCA, S-100 proteinini, lizozim,



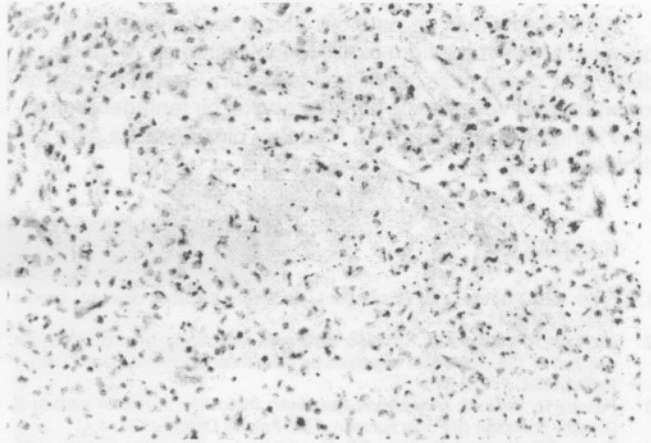
Resim 1. Monositoid-histiositik görünümlü hücrelerin oluşturduğu infiltrasyon (H-E x310).

* İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

** İ. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
XI. Ulusal Patoloji Kongresi, 5-9 Ekim 1994 Kuşadası'nda sunulmuştur.



Resim 2. İnfiltrasyonu oluşturan hücrelerde ağır derecede karyopiknotik, karyorektik değişiklikler (H-E x310).



Resim 3. Nükleer debris ve fibrinoid görünümlü nekroz alanı (H-E x125).

CD 15 antijenlerinin varlığı immunohistokimyasal olarak araştırıldı.

Hematoksilen-Eosin ile boyanan kesitlerde lenf ganglionunda parakortikal alanda yer yer düzensiz piknotik, yer yer oval yuvarlak, yer yer monositoid görünümlü nüvelere, geniş eosinofilik köpüksü sitoplazmalara sahip histiositik hücrelerin oluşturduğu bir infiltrasyon görüldü (Resim 1). İnfiltrasyonu oluşturan hücrelerde yer yer ağır derecede nekrotik nekrobiotik değişiklikler mevcuttu (Resim 2). Lezyonun merkezine doğru nükleer debris ve eosinofilik-fibrinoid nekrotik materyal ile karakterize nekroz alanı dikkati çekti (Resim 3). Histiositik hücrelerde mitoz rastlanmadı. Nekrotik-nekrobiotik değişikliklerin bulunmasına rağmen, lezyonda polimorf nüveli lökositler izlenmedi. Lezyonun çevresindeki parankimde lenfositler zengin görünüm, yer yer immunoblastik hücrelerin varlığı diğer özellikler olarak kaydedildi. Immunohistokimyasal çalışmalarda infiltrasyonu oluşturan histiositik hücrelerde pansitokeratin, epitelyal membran antijeni, S-100 proteini ve CD15 negatif, LCA ve lizozim pozitif olarak bulundu. Ag-NOR yönteminde ortalama Ag-NOR değeri 1,5 olarak belirlendi. Morfolojik ve immunofenotipik bulguların histiositik kökeni belirlemesi, mitotik aktivitenin ve Ag-NOR değerinin düşük oluşu nedeniyle nonsüpüratif, nekrotizan, histiositik infiltrasyon ile karakterize bu selim lezyon "histiositik, nekrotizan lenfadenitis-Kikuchi-Fujimoto hastalığı" olarak yorumlandı.

Hastanın, izlendiği 72 ay boyunca herhangi bir şikayeti, özellikle ateşi ve lenfadenomegalileri meydana gelmedi. Hastaya ateşi sebebiyle analjezik verildi, bunun dışında bir tedavi uygulanmadı.

TARTIŞMA

Kikuchi-Fujimoto hastalığı özellikle genç kadınlarda sık görülmektedir. Geniş serilerde kadın/erkek oranı 3.7/1, yaş dağılımı 11-75, ortalama yaş 30 olarak bildirilmektedir (2,4,5). Mesleki veya toksik etkenlerle bir ilişki saptanmamıştır. Başvuru tablosu değişkenlik gösterebilir. En sık başvuru şikayeti lenfadenopati (%85) ve ateş (%39)'tır (2). Lenfadenopati olguların çoğunda servikal bölgede olup sıklıkla tek taraflı, ağrılı veya ağrısızdır (2,4). Servikal bölge dışında seyrek de olsa supraklaviküler, intarperitoneal, inguinal bölgelerde de lenfadenopati bildirilmiştir (5,6,7,8). Değişik serilerde generalize lenfadenopati varlığı %0 ile %22 arasında değişmektedir (7,8). Ayrıca gece terlemesi, zayıflama, artralji, diare, bulantı, farenjit, deri döküntüleri, splenomegali sey-

rek de olsa görülebilmektedir (5,7,8,9,10). Laboratuvar bulguları normal olabilir. Bazı hastalarda nötropeni, lenfositoz, eritrosit sedimentasyon hızında artış, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk görülebilir (2,4,11). Radyolojik incelemeler tanı koydurucu özgün bulgular ortaya koymaz (12). İnfeksiyöz etyolojik etkenlere yönelik serolojik testler, genellikle sonuçsuz kalır (2,11). Otoimmüniteye yönelik testler de sonuç vermemektedir (2).

Tanı, lenf ganglionun histopatolojik olarak incelemesiyle konur. İnce iğne aspirasyon biopsisi ile tanı konulabileceği belirtilmektedir (13). Histopatolojik olarak, daha çok parakortikal bölgede vakuoler sitoplazmalı histiositlerin çevrelediği eosinofilik-fibrinoid-nekrotik materyal ve nükleer debris içeren düzensiz sınırlı alanlar bulunur. Polimorf nüveli lökositlerin yokluğu, plazma hücrelerinin seyrek oluşu önemli özelliklerdir. Nekrotik alanlar çevresindeki ganglion dokusunda reaktif, yer yer immunoblastik lenfoid hücreler, plazmasitoid görünümlü histiositik hücreler görülebilir (2). Nekrotik gelişmenin belirgin olmadığı durumlarda karyopiknotik değişiklikler, nükleer debris ve reaktif karakterde mononükleer hücrelerin karışımı yanlışlıkla lenfoma tanısına yol açabilir (14,2). Turner ve ark.'nın (14) serisinde, olguların %40'ında ilk tanı büyük hücreli lenfoma veya Hodgkin hastalığı olarak bildirilmiş, bazı olgularda gereksiz evreleme işlemleri ve kemoterapi uygulanmıştır. Hastalık genellikle bir kaç hafta veya ay sonra kendiliğinden geriler (2). Bununla birlikte seyri 1 yıla kadar uzayan ve nüfs eden olgular bildirilmektedir (1,2). Akut fazda yaygın lenfadenopati ve konjestif kalb yetersizliği ile ölen bir olgu bildirilmiştir (6).

Etyoloji bilinmemektedir. Toksoplazma, Yersinia, Epstein - Barr virusu, parainfluenza virus enfeksiyonlarıyla birliktelik gösteren olgular bildirilmiştir (2,4,5,6,10,15). Bazı hastalarda, özellikle üst solunum yolu enfeksiyonları gibi prodromal tabloların bulunması, lenfositoz, antibiyotiklere yanıtın yetersiz olması, bir virusun etyolojide rol oynayabileceğini düşündürmektedir (1,2,4,6). Bazı olguların sistemik lupus eritematозus ile ilişkili olduğu görülmüştür (2). Muhtemelen tek bir etken söz konusu değildir. Pek çok etkene karşı gelişen bir immun reaksiyon söz konusudur (6).

Olgumuzun klinik bulguları ve seyri, lenf ganglionu biopsisinin tipik morfolojik yapısı, histiositik kökeni destekleyen immunofenotipik özellikleri, düşük proliferasyon kapasitesini destekleyen Ag-NOR boyanma özellikleri ayırıcı tanıda malign bir olayı desteklememiş, Kikuchi-Fujimoto hastalığı tanısını koydurmuştur (2,7,15).

Klinik, radyolojik ve patolojik olarak lenfomalarla karışan bu selim seyirli hastalığın özelliklerinin bilinmesi ve tanıya gidışte akla getirilmesi önem taşımaktadır. Özellikle genç bir kadında izole veya ateşle birlikte servikal bir lenfadenomegalinin varlığı Kikuchi-Fujimoto hastalığı olasılığını da akla getirmelidir.

KAYNAKLAR

- Smith KGC, Becker GJ, Busmanis I. Recurrent Kikuchi's disease. *Lancet* 1992; 340: 124.
- Dorfman RF, Berry GJ. Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis: An analysis of 108 cases with emphasis on differential diagnosis. *Semin Diag Pathol* 1988; 5: 329-345.
- Paksoy N. Polimorf infiltrasyonu içermeyen histiositik nekrotizan lenfadenit (Kikuchi hastalığı) (Bir olgu sunusu). *Türk Patoloji Dergisi* 1988; 4:41
- Turner RR, Martin J, Dorfman RF. Necrotizing lymphadenitis: A study of 30 cases. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 115-123.
- Dorfman RF. Histiocytic necrotizing lymphadenitis of Kikuchi and Fujimoto. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111: 1026-1029.
- Chan JKC, Wong K, Chi-Sing NG. A fatal case of multicentric Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Cancer* 1989; 63: 1856-1862.
- Doğan Ö. Ag-NOR sayı ve dağılım farklılıklarının nedenleri *Türk Patoloji Dergisi* 1992; 8: (2): 2-7.
- Ersöz C, Zorludemir S, Varinli S. *Türk Patoloji Yayınları İndeksi*. 1979-1991. Kemal Matbaası. Adana 1991.
- Hansmann ML, Kikuchi M, Wachter HH. Immunohistochemical monitoring of plasmacytoid cells in lymph node sections of Kikuchi-Fujimoto disease by a new pan-macrophage antibody Ki-MIP. *Human Pathol* 1992; 23: 666-680.
- Kikuchi M, Yoshizumi T, Nakamura H. Necrotizing lymphadenitis: Possible acute toxoplasmic infection. *Virchow Arch [Pathol Anat]* 1977; 376: 247-253.
- Dylewski J, Berry GJ, Pham-Dang H. An unusual cause of cervical lymphadenitis: Kikuchi-Fujimoto disease. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 823-825.
- Fulcher AS. Cervical lymphadenopathy due to Kikuchi's disease: US and CT appearance. *J Comp Ass Tom* 1993; 17 (1): 131-133.
- Kung ITM, Ng WF, Yuen RWS, Chan JKC. Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Acta Cytol* 1990; 34 (3): 323-328.
- Chamulak GA, Brynes RK, Nathwani B. Kikuchi-Fujimoto disease mimicking malignant lymphomas. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 514-523.
- Rivano MT, Falini B, Stein H. Histiocytic necrotizing lymphadenitis without granulocytic infiltration (Kikuchi's lymphadenitis): Morphological and immunohistochemical study of eight cases. *Histopathol* 1987; 11: 1013-1027.