

Kikuchi Fujimoto Hastalığı: Bir Olgu Nedeniyle*

Kikuchi Fujimoto Disease: A Case Study

Ayşe Baha,¹ Nurdan Köktürk,¹ Haluk Türkaş,¹ Nalan Akyürek,² Numan Ekim¹

Özet

Nekrotizan Histiositik Lenfadenit olarak da bilinen Kikuchi Fujimoto Hastalığı (KFH) özellikle 30 yaşından genç kadınlarda görülen, multipl servikal lenfadenopati ve yüksek ateş ile seyreden, kendini sınırlayan ve 1-4 ayda gerileyen bir klinik tablodur. Sistemik lupus eritamatozis (SLE) ile birlikteliği sık olarak bildirilir. Bu makalede yüksek ateş ve öksürük şikayetleri ile tarafımıza başvuran ve posteroanterior akciğer grafisinde infiltrasyonlar saptanması üzerine pnömoni ön tanısı ile kliniğimizde takip edilen, fizik muayenede saptanan servikal lenfadenopati biyopsisinde Kikuchi Lenfadeniti saptanan ve romatoloji kliniğince Sjögren Sendromu tanısı konan 51 yaşında kadın hasta sunulmuştur. Hastalığın daha ileri yaşta saptanması, SLE yerine Sjögren Sendromu ve Sjögren Sendromu akciğer tutulumu ile birlikte olması gibi özellikli bulgular nedeniyle bu olgu sunulmaya değer bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler: Kikuchi Fujimoto Hastalığı, Sjögren Sendromu, akciğer tutulumu.

Abstract

Kikuchi Fujimoto Disease (KFD), also known as Necrotizing Histiocytic Lymphadenitis (LAPs), is a clinical entity, which is particularly seen in young women younger than 30 years of age. The disease has a self-limited course that characterized with high fever and multiple lymphadenitis, which resolve within 1 to 4 months. The disease is reported as it is mostly seen in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) patients. This study presented a 51-year-old female patient admitted to our clinic with symptoms of fever and cough. The physical examination revealed multiple cervical LAPs and the chest x-ray revealed multilobar infiltration. An excised biopsy of a cervical lymph node revealed the diagnosis of Kikuchi Lymphadenitis. The patient was then diagnosed with Sjögren's Syndrome and its lung involvement with the appropriate serological markers and clinical picture. Herein, this report was presented to demonstrate that KFD may occur in older ages with Sjögren's Syndrome and its interstitial lung instead of SLE.

Key words: Kikuchi Fujimoto Disease, Sjögren Syndrome, pulmonary involvement.

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

¹Department of Pulmonary Medicine, Gazi University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

²Department of Pathology, Gazi University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

Submitted (Başvuru tarihi): 02.04.2013 Accepted (Kabul tarihi): 14.05.2013

Correspondence (İletişim): Ayşe Baha, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara
e-mail: dr_aysedemir@hotmail.com

* Bu olgu Türk Toraks Derneği 14. Yıllık Kongresi'nde sunulmuştur.

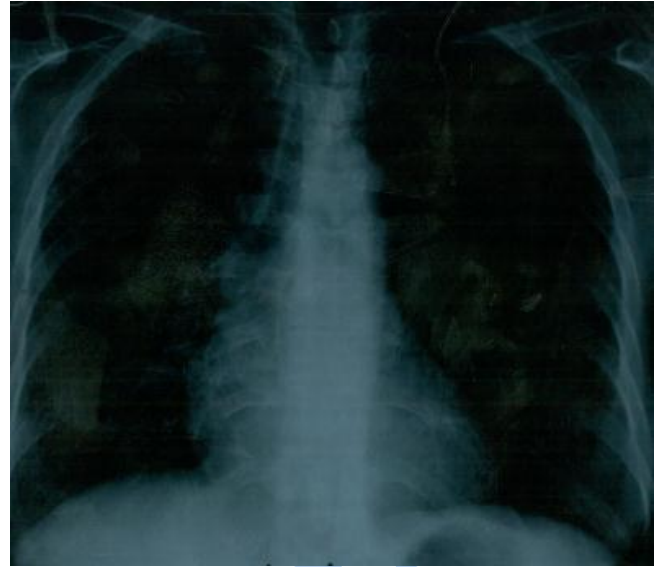


Kikuchi Fujimoto Hastalığı (KFH) nadir görülen, benign, kendini sınırlayan, genç kadınlarda görülen, bölgesel lenf nodlarında hassasiyet, orta dereceli ateş ve gece terlemesi ile karakterize bir sendromdur. İlk olarak 1972 yılında Kikuchi ve Fujimoto isimli araştırmacılar tarafından Japon bir kadın hastada tanımlanmıştır. Etyolojisi bilinmemekle beraber viral ve otoimmün nedenler suçlanmaktadır. Bir ila dört ayda kendiliğinden gerileyebilir. Semptomatik tedavi önerilir. Rekürrens nadirdir (1).

Bu olgu, hastalığın Sjögren Sendromuna eşlik etmesi, pulmoner semptomlarla ortaya çıkması, orta yaşta bir kadın hastada saptanması ve nadir görülen bir hastalık olması nedeni ile sunulmaya uygun bulunmuştur.

OLGU

Üç gündür ateş, öksürük, ishal, posteroanterior (PA) akciğer grafisinde (Şekil 1) pnömonik gölge koyuluğu ve arter kan gazlarında hipoksemi saptanarak atipik pnömoni tanısı ile kliniğimizde intravenöz (iv.) levofloksasin tedavisi başlanan 51 yaşında bayan hasta, tedavisinin 4. gününde beyaz küre ve C Reaktif protein (CRP) düzeyinde gerileme, semptomlarda kaybolma, PA grafideki infiltrasyonlarda düzelme olması nedeni ile levofloksasin tedavisini 14 güne tamamlaması önerilerek taburcu edildi. Taburculuğun 2. gününde 39°C ateş yüksekliği olması üzerine polikliniğimize tekrar başvuran hastanın CRP ve sedimantasyon hızında artış, PA grafide bilateral yaygın pnömonik gölge koyuluğu (Şekil 2) ve arter kan gazında hipoksemi (PaO₂: 50 mmHg) olması nedeni ile hastane kökenli pnömoni ön tanısıyla kliniğimize tekrar yatırıldı. Fizik muayenesinde dudaklarında yaygın herpetik lezyonlar, oral mukozada mantar plakları, akciğer muayenesinde bilateral tabanlarda ve sağda tabandan öne meme altına kadar yaygın ince raller saptandı. Kalp ritmik ve taşikardikti. Batın muayenesinde barsak sesleri artmıştı, karın hassasiyeti ve organomegali saptanmadı. Cilt ve eklem bulgusu yoktu. Hastada siyanoz olması nedeni ile nazal oksijen tedavisine başlandı. Hastane kökenli pnömoni ön tanısı ile iv. Piperasilin-Tazobaktam ve iv. Klaritromisin tedavisi başlandı. İdrarda *Leigonnella* antijeni ve soğuk aglutinin düzeyi negatif saptandı. Özgeçmişinde hipotiroidi tanısı olan hastanın tiroit fonksiyon testleri normal sınırlardaydı. Gaita yayma ve kültür tetkiklerinde patojen mikroorganizma saptanmadı.



Şekil 1: İlk yatış PA grafisi, bilateral orta zonlarda nonhomojen dansite artışı.



Şekil 2: Hastane kökenli pnömoni ön tanısı ile yatırıldığındaki grafisi, sağda daha belirgin olmak üzere infiltrasyonlarda belirgin artış.

Tedavi altında ateşi devam eden hastada viral ve fungal pnömoni ekarte edilemediği için valasiklovir ve iv. flukonazol başlandı. Balgam ve kan örneklerinden gönderilen panfungal PCR, *Cytomegalovirus* PCR, ağız çalkantı suyundan ve balgamdan gönderilen *Pneumocystis jirovecii* PCR tetkikleri ve asidorezistans bakterisi (ARB) yayması negatif saptandı. Ateşi düşmeyen hastada interstisyel akciğer hastalığı ön tanısı ile yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) çekildi. T7 vertebra korpusunda hemanjiyom, multipl mediastinal lenf nodları (büyüğü sağ alt paratrakeal 13 mm), bilateral hiler (büyüğü sağda 12 mm) lenf nodu ve bilateral minimal plevral effüzyon

izlendi (Şekil 3 ve 4). Ek olarak her iki akciğerde, üst loblarda daha belirgin olmak üzere yamasal, ağırlıklı periferik yerleşimli buzlu cam dansitesi alanları ile alt loblarda yaygın sentriasiner nodüller, her iki akciğerde ağırlıklı olarak alt lob superior ve sağda yerleşim gösteren yamasal nodüler parankimal infiltrasyon saptandı (Şekil 5).



Şekil 3: Hastane kökenli pnömoni ön tanısı ile yatarken çekilen YRBT mediasten kesiti, sağ paratrakeal lenfadenopati.



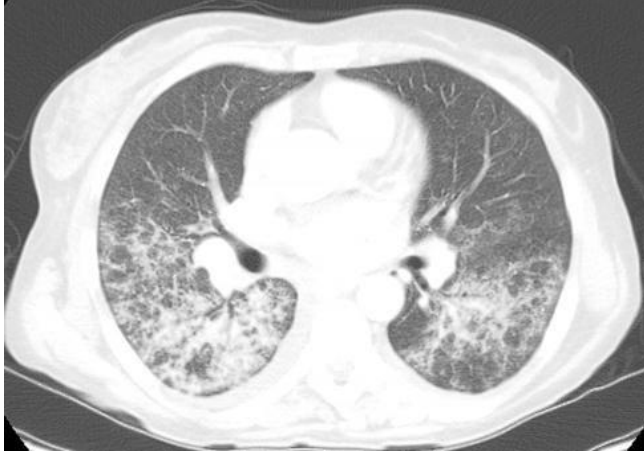
Şekil 4: Hastane kökenli pnömoni ön tanısı ile yatarken çekilen YRBT mediasten kesiti, bilateral minimal plevral efüzyon ve mediastinal lenfadenopatiler.

Olası bir kollajen doku hastalığının interstisyel akciğer tutulumu düşüncesi ile kollajen doku göstergeçleri gönderildi. Antinükleer antikor (ANA), romatoid faktör (RF), anti çift sarmal DNA (Anti dsDNA), anti-nötrofil sitoplazmik antikor (C-ANCA), antimyeloperoksidaz antikor (P ANCA) negatif saptandı. Yirmi dört saatlik idrarda protein düzeyi ve diğer idrar bulguları normaldi. Takibinde ateşi devam eden hastanın Piperasilin-Tazobaktam ve Klaritromisin tedavisi 11. günde sonlan-

dırılarak iv. İmipenem tedavisine geçildi. Bronkoskopi yapıldı, alınan örneklerin nonspesifik kültüründe, ARB aramasında ve *Cytomegalovirus* PCR, panfungal PCR, *Pneumocystis jirovecii* PCR, mikobakteri PCR çalışmalarında patojen mikroorganizma saptanmadı. Bronkoalveolar lavaj (BAL) materyali hücre sayımı amacıyla hematoloji laboratuvarına gönderildi. Yüzde 50 lenfosit, %40 makrofaj, %5nötrofil lökosit ve %5 eozinofil lökosit saptandı. Sağ alt lob apikal segmentten alınan transbronşial biyopsi örneğinin patolojik incelemesinde spesifik patoloji saptanmadı. İv. İmipenem tedavisinin 5. gününde ateş yüksekliği devam eden hastada ilaç ateşi olabileceği düşünülerek antibakteriyel etkili antibiyotikler kesildi. BAL' da *Candida* PCR pozitif olması nedeni ile antifungal tedavi ile devam edildi. İnfektif endokardit olasılığı yönünden kardiyoloji bölümü ile konsülte edildi. Ekokardiyografi (EKO) yapıldı, normal sınırlarda EKO bulguları saptandı. Bu dönemki sistemik muayenesinde multipl servikal lenfadenopati (LAP) saptanması üzerine boyun ultrasonografisi (USG) yapıldı. Boyun USG' de sağda ve solda en büyüğü ön servikal bölgede 22x12 mm boyutlarında olmak üzere santral ve periferik vaskülarizasyon içeren heterojen multipl LAP'lar izlendi. Lenfoma ön tanısı ile hematoloji bölümü ile konsülte edildi, serum protein elektroforezi yapıldı, normal sınırlarda saptandı. KBB Bölümü ile konsülte edilen hastadan eksizyonel biyopsi ile 3 adet lenf nodu eksize edildi. Alınan örnek patolojik incelemeye ve tüberküloz doku kültürüne gönderildi. Bu arada tekrarlayan sorgulamalarında ağız ve göz kuruluğu olduğu öğrenilen hastadan Anti RO ve Anti LA antikorları gönderildi ve pozitif olarak saptandı. Hastaya Sjögren sendromu ön tanısı ile tükürük bezi biyopsisi yapıldı. Biyopsi sonucu kronik inflamasyon ve fibrozis ile uyumlu geldi. Anestezisiz Schirmer testi yapıldı ve pozitif (<5 mm) saptandı. Romatoloji tarafından değerlendirilen hastaya hidroklorokin tedavisi başlandı.

Bu sırada boyundan yapılan eksizyonel lenf nodu biyopsisinin sonucu Kikuchi Lenfadeniti olarak raporlandı. Bu tarihten itibaren ateşi düşen, hipoksemisi düzelen, semptomları gerileyen hastaya tedavinin ilk ayı sonunda kontrol YRBT yapıldı. Yeni YRBT' de önceki tomografide izlenen mediastinal lenf nodu boyutlarında belirgin küçülme olduğu (Şekil 6), bilateral plevral efüzyonun

kaybolduğu (Şekil 7), bilateral yaygın buzlu cam alanlarının belirgin ölçüde gerilemekle birlikte bir miktar devam ettiği gözlemlendi (Şekil 8) ve devam eden bulguların Sjögren akciğer tutulumu ile uyumlu olduğu kararına varıldı. Hastaya sistemik steroid tedavisi başlandı. Üçüncü ay kontrolünde semptomatolojik, radyolojik ve fizyolojik patoloji saptanmadı.



Şekil 5: Hastane kökenli pnömoni ön tanısı ile yataraken çekilen YRBT parankim kesiti, bilateral üst zonlarda yer yer hava bronkogramları içeren, posterior yerleşimli yamasal buzlu cam alanları.



Şekil 6: Tedavinin birinci ayındaki kontrol YRBT mediasten kesitinde, paratrakeal lenfadenopati kayboldu.

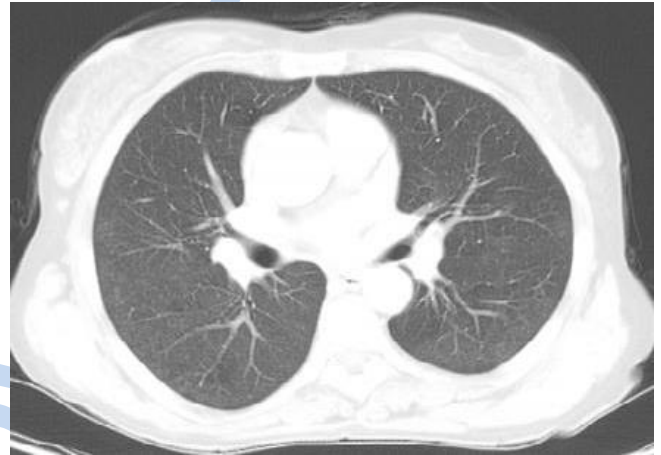
TARTIŞMA

KFH etyolojisi hakkında pek çok görüş bildirilmiştir. Viral ve otoimmün nedenler ön planda düşünülmektedir. *Ebstein Barr Virus* (EBV) ve diğer viral ajanların (*Human Herpes Virus* ve *Parvovirus B19*) KFH patogenezindeki rolü tartışmalıdır ve ikna edici kanıtlar yoktur. Ancak atipik lenfositlerin varlığı, antibiyotik tedavisine yanıtızlık, üst solunum yolları semptomlarının ön planda olması

gibi viral enfeksiyonlarla uyumlu olabilecek klinik bulgular nedeniyle bu ajanların etkili olabileceği düşünülmektedir (1,2).



Şekil 7: Tedavinin birinci ayındaki kontrol YRBT mediasten kesitinde, bilateral plevral efüzyonun kayboldu ve mediastinal lenf nodu boyutlarında küçülme oldu.



Şekil 8: Tedavinin birinci ayındaki kontrol YRBT parankim kesitinde, bilateral yamasal buzlu cam alanlarında tama yakın rezolüsyon.

KFH akut veya subakut başlangıçlı, 2–3 haftada kendiliğinden gerileyen bir hastalıktır. Özellikle posterior servikal üçgende hassas lenfadenopatiler mevcuttur. Lenf nodlarının büyüklüğü 0,5–4 cm arasında değişmekle birlikte, nadiren 5–6 cm'lik lenf nodları tespit edilmiştir. Lenf nodlarının büyüklüğü 6 cm'yi geçmez. Jeneralize lenfadenopati nadir görülür. Yüzde 30–%50 hastada genellikle üst solunum yolu semptomlarının eşlik ettiği orta dereceli ateş vardır. Daha az sıklıkla kilo kaybı, bulantı, kusma ve gece terlemesi görülür (3,4). Sunulan olguda antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen bir yüksek ateş tablosu ve akciğer grafisinde pnömoni ile uyumlu

bulgular mevcuttu. Ateş ve pnömoni bulguları gerileyen hastanın kontrol tomografisinde sebat eden interstisyel gölgeler saptandı.

KFH için spesifik laboratuvar bulgusu yoktur ve laboratuvar testleri genellikle normaldir. Olguların %50'sinde lökopeni ve periferik kanda atipik lenfositler tespit edilir. Bazı hastalarda anemi, sedimantasyon artışı, lökopeni saptanabilir (3,4). Bizim olgumuzda sedimantasyon yüksekliği (96 mm/saat) mevcuttu.

KFH'nin ektranodal tutulumları nadir olmakla birlikte cilt, göz, kemik iliği tutulumu ve karaciğer disfonksiyonu bildirilmiştir (5,6). Bizim olgumuzda akciğer dışında ektranodal tutulumuna ait bulgu yoktu. Akciğer bulgularının KFH'nin akciğer tutulumu ile ilişkili olup olmayacağı araştırıldı. Literatürde böyle bir olguya rastlanmadı.

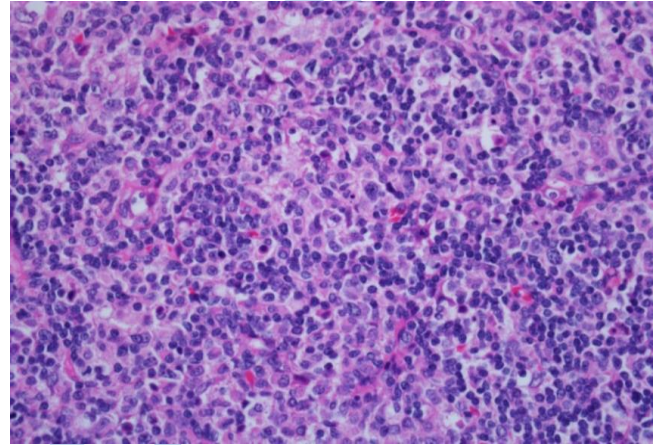
Eksizyonel lenf nodu biyopsisinin patolojik incelemesi KFH'de tanıya götürür. KFH'nin karakteristik histopatolojik bulguları; nodal yapıyı bozabilen (Şekil 9), parakortikal alanda koagülasyon nekrozuna sekonder bol miktarda karyorektik debrisler ve nekrotik alan boyunca farklılaşmış histiyositlerdir. Artmış mitotik aktiviteye sahip odaklar histiyosit, plasmositik monositler, immünoblastlar, lenfositler gibi farklı hücresel tipleri içerir, ancak karakteristik olarak nötrofiller ve plazma hücreleri görülmez (Şekil 10 ve 11). T lenfositler B lenfositlere göre daha çoktur ve CD8 T lenfositler, CD4 T lenfositlere göre daha fazla bulunur.



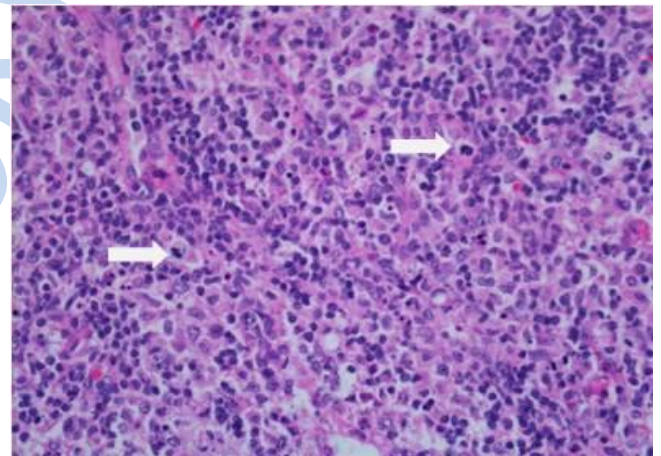
Şekil 9: Normal lenf nodu yapısı kaybolup parakortikal alanda koagülasyon nekrozuna sekonder histiyositik infiltrasyon. (H.E.B, x100).

Lenfadenopati ile seyreden tüm hastalıklar ayırıcı tanı içindedir. Özellikle tüberküloz, lenfoma (7) ve SLE (1,8,9)

ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Histopatolojik ayırıcı tanıda SLE'nin yanı sıra Hodgkin Lenfoma (3,7), Herpes Simplex Virus, plazmositoid T hücreli lösemi, Kawasaki Hastalığı, myeloid lösemi ve metastatik adenokarsinomlar akla gelmelidir. Nadiren paraziter enfeksiyonlara sekonder KFH ortaya çıkabilir (10). SLE ve KFH ayrımı benzer klinik ve histolojik bulgular nedeni ile zor olabilir. Ancak birlik-telikleri unutulmamalıdır (1). Olgu, KFH ile sıklıkla birlikte olabilen hastalıklar yönünden araştırıldı; SLE düşünülmemekle beraber klinik ve laboratuvar bulguları (kuru göz, kuru ağız, Schirmer test pozitifliği, anti-Ro, anti-La antikör pozitifliği ve histopatoloji) Sjögren Sendromu tanı kriterlerini tutmakta idi (11). Olguda histopatolojik bulgular nedeniyle lenfoma ve tüberküloz dışlandı.



Şekil 10: Geniş eozinofilik sitoplazmalı, ince nükleus membranına sahip bir kısmı kresentik şekilde histiyositik hücre proliferasyonu. (H.E.B, x100).



Şekil 11: Sık mitotik aktivite. (H.E.B, x100).

KFH kendi kendini sınırlayan, 1-4 hafta içinde gerileyen bir hastalıktır. Yüzde 3-4 hastada tekrarlar. Takip eden yıllar içinde SLE ortaya çıkma olasılığı yüksek olduğu için

semptomların yakın takibi gereklidir. Semptomlar ortaya çıktığında analjezik, antipiretiklerle semptomatik tedavi önerilir. Ekstranodal ve jeneralize lenfadenopati saptanması halinde kortikosteroidler denenebilir ancak yararı tartışmalıdır (12). Kortikosteroidlerle tedavi, olgu sunumları şeklinde bildirilmekle birlikte (13), bizim olgumuzda sistemik steroid tedavisi altında semptomatik ve radyolojik yanıt alındı. Kortikosteroid tedavisi tamamlanan hasta tedavisiz izlenmektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu makalede herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Bosch X, Guilabert A. Kikuchi-Fujimoto disease. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1:18. [\[CrossRef\]](#)
2. Bosch X, Guilabert A. Kikuchi-Fujimoto disease. *Med Clin (Barc)* 2004; 123:471-6.
3. Yen A, Fearneyhough P, Raimer SS, Hudnall SD. EBV-associated Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis with cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36:342-6. [\[CrossRef\]](#)
4. Charalabopoulos K, Charalabopoulos A, Papadapoulou CH, Papalimneou V. *Giardia lamblia* intestinalis: a new pathogen with possible link to Kikuchi-Fujimoto disease. An additional element in the disease jigsaw. *Int J Clin Pract* 2004; 58:1180-3.
5. Papaioannou G, Speletas M, Kaloutsis A, Pavlitou-Tsionsi A. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease) associated with antiphospholipid syndrome: case report and literature review. *Ann Hematol* 2002; 81:732-5.
6. Bosch X, Guilabert A, Miquel R, Campo E: Enigmatic Kikuchi-Fujimoto disease: a comprehensive review. *Am J Clin Pathol* 2004, 122:141-52. [\[CrossRef\]](#)
7. Dane F, Ozturk MA, Tecimer T, Atasoy BM, Cabuk D, Yumuk PF, et al. A case of Kikuchi-Fujimoto disease misdiagnosed as Hodgkin's lymphoma: the importance of second opinion. *J BUON* 2009; 14:309-11.
8. Melikoglu MA, Melikoglu M. The clinical importance of lymphadenopathy in systemic lupus erythematosus. *Acta Reumatol Port* 2008; 33:402-6.
9. Kucukardali Y, Solmazgul E, Kunter E, Oncul O, Yildirim S, Kaplan M. Kikuchi-Fujimoto Disease: analysis of 244 cases. *Clin Rheumatol* 2007; 26:50-4. [\[CrossRef\]](#)
10. Aydogan T, Kanbay M, Uraldi C, Kaya A, Uz B, Isik A, et al. Kikuchi Fujimoto disease secondary to *Entamoeba histolytica*: case report. *J Infect* 2006; 53:e171-3. [\[Cross-Ref\]](#)
11. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64:475-87. [\[CrossRef\]](#)
12. Pileri AS, Pileri A, Yasukawa K, Kuo TS, Sullivan K. The Karma of Kikuchi's disease. *Clin Immunol* 2005; 114:27-9. [\[CrossRef\]](#)
13. Yalcin S, Toprak SK, Erismis B, Altundag O, Ozdemir H, Topcuoglu N. Management of Kikuchi-Fujimoto Disease using glucocorticoid: a case report. *Case Rep Med* 2011; 2011:230840. [\[CrossRef\]](#)