

# KIKUCHI FUJIMOTOVA BOLEZEN

## KIKUCHI-FUJIMOTO DISEASE

Marjana Glaser<sup>1</sup>, Nataša Fikfak<sup>2</sup>, Rajko Kavalar<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Oddelek za hematologijo, Klinični oddelek za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

<sup>2</sup> Oddelek za hematologijo, Interni oddelek, Splošna bolnišnica »dr. Franca Derganca«, 5290 Šempeter pri Gorici

<sup>3</sup> Oddelek za patološko morfologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

---

### Izvleček

**Izhodišča** *Kikuchi Fujimotova bolezen (KFB) ali histiocitni nekrotizantni limfadenitis je redka benigna bolezen, za katero obolevajo predvsem japonske ženske. V drugih delih sveta, tudi v Evropi, je redka. Patogeneza bolezni je neznana.*

**Bolniki in metode** *Prikazana sta 2 bolnika, ki sta opazila povečane periferne bezgavke, velike do 2 cm, pri bolnici pa so našli tudi tumorsko maso v mediastinumu. Pri obeh so s histološkim pregledom periferne bezgavke ugotovili KFB. Nista prejela nobenega zdravljenja. Prvi bolnik je brez težav že več kot 2 leti, medtem ko se je pri drugi bolnici tumor v mediastinumu v 2 mesecih povečal. S ponovnim histološkim pregledom mediastinalnega tumorja so ugotovili, da ima bolnica difuzni velikocelični anaplastični CD 20+ B limfom.*

**Zaključki** *Klinična slika KFB je nespecifična in raznolika. Večina bolnikov ima povečane bezgavke na vratu, le redko najdemo povečane bezgavke drugje v telesu. Bezgavke so dobro premakljive in velike do 2 cm. Za potrditev bolezni je potrebno opraviti histološki pregled prizadete bezgavke, kjer najdemo za KFB značilne spremembe: parakortikalna nekrotična žarišča, ki jih obkrožajo agregati histiocitov, neenakomerna obkrožena eozinofilna polja različne velikosti v parakorteksu in korteksu s prisotnostjo številnih histiocitov, limfocitov, imunoblastov, plazmacitoidnih monocitov in eozinofilnim granularnim celičnim drobirjem. Značilno je, da ne najdemo epiteloidnih celic niti makrofagov v centrih nekroze. Pomembno je, da bolezen ločimo od limfoma in limfadenitisa pri sistemske lupusu, da bolnikov po nepotrebem ne zdravimo oziroma jih ne spregledamo. Večina bolnikov s KFB ne potrebuje zdravljenja, saj bolezen spontano izzveni.*

**Ključne besede** *Kikuchi Fujimotova bolezen; nekrotizirajoči histiocitni limfadenitis*

---

### Abstract

**Background** *The Kikuchi Fujimoto disease (KFD) or histiocytic necrotising lymphadenitis is a rare benign disease, more common in Japanese women. In other parts of the world and also in Europe the disease is rare. The pathogenesis is poorly understood.*

**Patients and methods** *We represent 2 patients who observed enlarged peripheral nodes, measuring up to 2 cm. The second patient had also big mediastinal tumor mass. On histological examination of a peripheral node in both patients KFD was diagnosed. In both no medical treatment was prescribed. The first patient has been followed up without any symptoms for the last two years, while in the second patient the mediastinal tumor mass became in 2 months larger. Another histological examination of the mass was performed and diffuse large anaplastic CD 20 + lymphoma was diagnosed.*

---

### Avtorica za dopisovanje / Corresponding author:

Doc. dr. prim. Marjana Glaser, dr. med., Oddelek za hematologijo, Klinični oddelek za interne bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor, e-mail: m.glaser@sb-mb.si

---

**Conclusions**

*Most patients complain about enlarged cervical nodes accompanied by various symptoms, however the enlarged nodes rarely appear at other localizations. The nodes are mobile and measuring up to 2 cm. The only way to prove the disease is a histological examination of the node, which may show typical changes for the KFD: paracortical necrotic foci, surrounded by histiocytic aggregates, irregular rounded eosinophilic areas of different sizes in paracortex and cortex with the presence of numerous histiocytes, lymphocytes, immunoblasts, plasmacytoid monocytes and eosinophilic granulated cellular debris. It is typical not to find epithelioid cells and neutrophil granulocytes in the necrotic centres. The clinical picture of KFD is nonspecific and variable. The disease has to be distinguished especially from high grade lymphoma and SLE lymphadenitis. There is no specific medical treatment for KFD since the disease usually resolves spontaneously.*

**Key words**

*Kikuchi-Fujimoto disease; necrotizing histiocytic lymphadenitis*

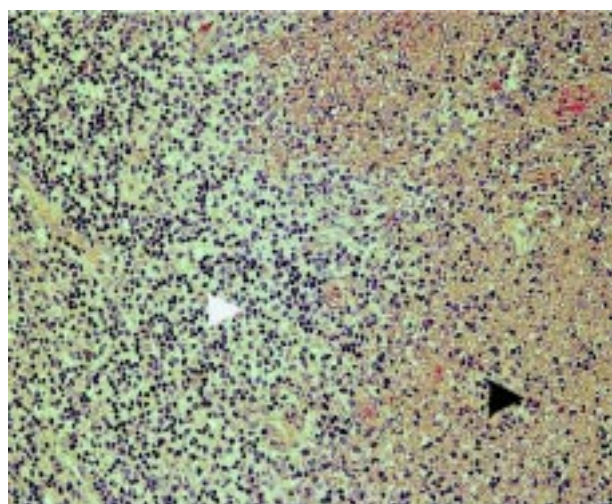
**Uvod**

Kikuchi Fujimotova bolezen (KFB) je bila prvič opisana leta 1972, ko sta japonska zdravnika Kikuchi in Fujimoto v dveh različnih japonskih medicinskih revijah objavila limfadenitis s hiperplazijo retikulumskih celic, jedrnim drobirjem in fagociti. Šele 1977 je Kikuchi opisal bolezen tudi v mednarodni reviji.<sup>1</sup> Do leta 1982 je prevladovalo mnenje, da za KFB obolevajo le japonske ženske. Takrat je Pileri opisal prvega bolnika zunaj Azije in bolezen poimenoval histiocitni nekrotizirajoči limfadenitis brez granulocitne infiltracije (histiocytic necrotizing lymphadenitis without granulocytic infiltration), v čast prvima avtorjema pa mnogi avtorji bolezen imenujejo kar Kikuchi Fujimotova bolezen.<sup>2</sup> V Evropi je bilo do sedaj opisanih le nekaj primerov obolelih.

Vse, kar do danes vemo o KFB, temelji na značilnih histoloških spremembah v bezgavki, ne pa na bolezenskem poteku. Do danes je vzrok bolezni neznan.<sup>3</sup> Namen članka je prikazati primer dveh bolnikov pri nas.

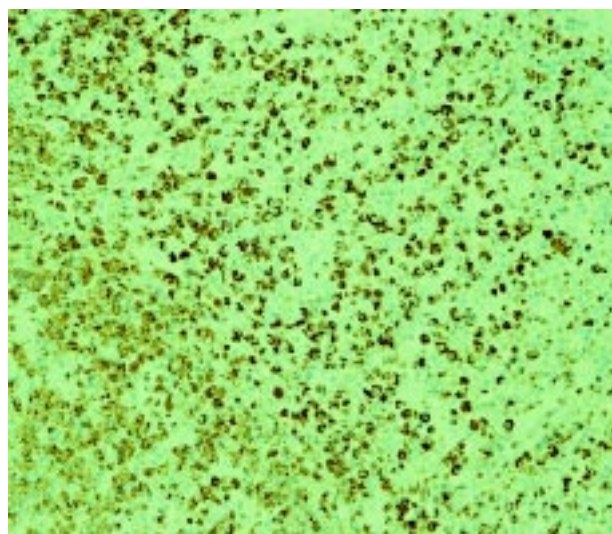
**Prikaz bolnikov****Bolnik 1**

22-letni bolnik je bil sprejet na naš oddelek zaradi razjasnitve vzroka povečanih bezgavk. Te so se povečale 1 mesec pred sprejemom. Sprva si je otipal eno bolečo bezgavko v levi pazduhi, kasneje pa so se povečale bezgavke na vratu in v drugi pazduhi. Nekajkrat ga je tresla mrzlica, temperatura pa mu ni narasla. V enem mesecu je shujšal 5 kg, navajal je nočno potenje. Pred tem ni bil resneje bolan. Pri kliničnem pregledu smo tipali na vratu obojestransko in v obeh pazduhah do 2 cm povečane, dobro premakljive in boleče bezgavke. Na koži ni bilo znakov vnetja. Med laboratorijskimi preiskavami smo ugotovili pospešeno sedimentacijo eritrocitov (40 mm/h), zvečan C-reaktivni protein (67 mg/L), ostale krvne preiskave (krvna slika in razmaz, jetrni in ledvični testi, elektroliti, laktatna dehidrogenaza (LDH),  $\beta_2$  mikroglobulin, imunoglobulini, imunološki kazalci (ANA, ANCA, AMA, AGA, EMA) in tumorski markerji) so bili normalni. Opravljena virusna in bakterijska serologija (toksoplazmoza, citomegalovirus (CMV), tularemija, HIV, Wassermannov test, Yersinia, humani herpesvirus, virus Epstein-Barr (EBV), hepatitis) je pokazala le prisotnost protiteles proti hepatitisu A in EBV. Amplifikacijski test



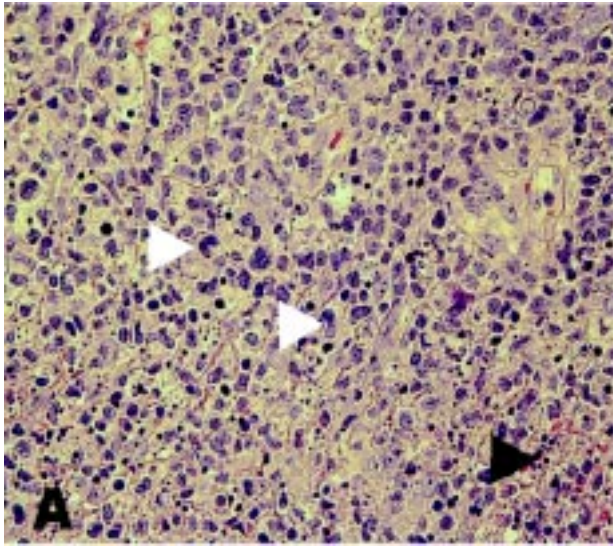
Sl. 1. Področja histiocitov (bela puščica) in področja nekroze (črna puščica) (H&E).

Figure 1. Areas of histiocytes (white arrow) and necrosis (black arrow) (H&E).



Sl. 2. CD 68 pozitivni histiociti na periferiji nekroze.

Figure 2. CD68 positive histiocytes at the necrosis peripherals.



Sl. 3. Histiociti (bela puščica), plazmacitoidni monociti in apoptotični celični drobir na periferiji eozinofilnega področja nekroze (črna puščica) (H&E).

Figure 3. Histiocytes (white arrow), plasmacytoid monocytes and apoptotic cells at the peripherals of eosinophil area of necrosis (black arrow) (H&E).

za TBC je bil negativen. Pri ultrazvočnem (UZ) pregledu vratu smo ugotovili obojestransko številne povečane bezgavke velikosti do 2 cm. Pri dodatnih preiskavah (RTG pljuč in UZ trebuha) povečanih bezgavk ni bilo najti. Opravili smo biopsijo s histološkim pregledom ene prizadetih od bezgavk na vratu. Makroskopsko je bila čvrsto elastična, rezna ploskev pa je bila rožnato sivkasto lisasta. Pri mikroskopskem pregledu smo našli neenakomerno izraženo parakortikalno hiperplazijo foliklov in tri neenakomerno velika, nepravilno okroglasto oblikovana eozinofilna področja v parakorteksu in korteksu (Sl. 1). Ti so bili na periferiji številni CD 68 in MPO pozitivni histiociti (Sl. 2) z visoko proliferacijo (Ki-67), nekateri so imeli polmesečasto in pečatnocelično obliko. Našli smo tudi CD3 pozitivne limfocite T, imunoblaste, plazmacitoidne monocite, centralno pa eozinofilni granulirani celični drobir (Sl. 3). Le nekaj CD 20 pozitivnih limfocitov B je bilo najti na obrobju nekroze. Epiteloidnih celic in nevtrofilnih granulocitov v nekrotičnih centrih nismo našli. Glede na opisane histološke spremembe smo zaključili, da ima bolnik KFB. Bolnik ni potreboval zdravljenja. Bezgavke so se zmanjšale v štirih mesecih. Dve leti je brez težav.

## Bolnica 2

29-letna bolnica je zbolela novembra 2006, ko si je 3 mesece po porodu zatipala oteklino na levi strani vratu v velikosti 5x3 cm, ki je bila dobro premakljiva in brez znakov vnetja. Pred tem nikoli ni bila resneje bolna. Pri pregledu bolnice in s preiskavami smo ugotovili tudi tumorsko spremembo v prsnem košu. Napotena je bila na Onkološki inštitut v Ljubljani, kjer so opravili aspiracijsko biopsijo spremembe na vratu. Odvzet vzorec je bil sicer sumljiv na Nehodgkinov limfom, ki ga pa niso potrdili, ker so bile celice preveč degenerirane, da bi opravili imunofenotipizacijo. Tako so opravili histološki pregled bezgavke, ki je bila nekrotična z obsežnimi področji kariorekse v nenekrotičnih predelih, z zmerno številno hi-

stiocitno infiltracijo, z žariščnimi večjedrnimi nakazano plazmocitoidnimi histiocitnimi celicami, s pretežno T-celično limfoidno populacijo. Ker morfološka slika nekrozantnih sprememb v bezgavki ni bila povsem specifična, so posumili, da lahko prikriva neidentificirani rakavi proces, ki deloma spominja na KFB ali limfadenitis pri SLE. Opravljene so bile dodatne preiskave, s katerimi so izključili SLE, rakave bolezni niso našli, tako da so zaključili, da ima bolnica KFB in jo napotili na opazovanje nazaj k hematologu. Za histološki pregled spremembe v prsnem košu se niso odločili. Dva meseca kasneje so ugotavljali porast SE in LDH. Na RTG pljuč so ugotovili, da se je tumorska masa povečala, zato je bila opravljena bronhoskopija s punkcijo, ki je bila nespecifična. Pri pertorakalni punkciji tumorja so bile ugotovljene spremembe, značilne za maligni limfom, ki pa ga niso mogli opredeliti. Zato so opravili mediastinoskopijo, kjer so ugotovili, da gre za difuzni velikocelični anaplastični CD 20+ B limfom. Napotena je bila na zdravljenje na Onkološki inštitut. Najverjetneje je zaradi nekroz pri pregledu bezgavke prišlo do napačne interpretacije in je šlo za limfom z nekrotičnimi predeli.

## Razpravljanje

O nastanku KFB obstajajo različne teorije. Po teoriji imunopatogeneze gre v osnovi za hiperimuno reakcijo limfocitov T in histiocitov na različne antigene s povečano apoptozo.<sup>4</sup> Ker so apoptotične celice T4 limfociti, menijo da so hkrati efektor in tarčna celica, medtem ko imajo histiociti vlogo pospeševalca procesa.<sup>5</sup> Antigeni verjetno poškodujejo limfocite T pomagalka, ki jih fagocitirajo makrofagi. Posledica te reakcije je nekroza delov bezgavke in spremenjen endotel lokalnih krvnih žilic.<sup>6,7</sup> Po drugi teoriji naj bi bil nastanek KFB rezultat avtoimune reakcije.<sup>8</sup> V zadnjih letih so ugotovili, da izražajo histiociti v in okoli nekrotičnih žarišč bolezni CD 68/ mieloperoxidazo (MPO) in so enaki kot CD 68/MPO monociti v periferni krvi. Verjetno se histiociti pričnejo kopičiti v obolelih bezgavkah zaradi pomanjkanja granulocitov. Predpostavljajo celo, da MPO sistem monocitov nadomesti nevtrofilno MPO.<sup>9</sup>

Med možne povzročitelje KFB prištevajo številne dejavnike, predvsem viruse in bakterije (EBV, T celični limfotropni virus, parvovirus B-19, herpesvirus 6, virus parainfluence, HIV, hepatitis B, Yersinia, Brucella).<sup>10</sup> Zaradi podobne klinične slike povezujejo KFB s predhodno okužbo z EBV, čeprav v večini primerov prisotnosti virusa ne dokažejo.<sup>11</sup> Pri obolelih so ugotovili tudi dva HLA tip II alela, ki jih pri zdravih ni in jih povezujejo s pojavom bolezni. Enega teh alelov redko najdemo tudi pri ostalih rasah in je verjetno povezan z nastankom bolezni.<sup>12</sup>

Klinični znaki bolezni so neznačilni. Pri večini bolnikov se pojavijo enostranske ali obojestranske povečane bezgavke na vratu, ki jih spremlja povišana telesna temperatura. Redkejši znaki so nočno potenje, hujšanje, bruhanje, driska, mišične bolečine in angina.<sup>13</sup> <sup>14</sup> Bezgavke so velike do 2 cm, boleče in dobro premakljive. Pri 30 % bolnikov najdemo kožne spremembe (morbiliformni ali rubeliformni izpuščaji, urtikarija).<sup>15</sup> Tudi laboratorijski testi nam ne pomagajo pri diagnostiki bolezni. Lahko ugotovimo povišano



SE in CRP, včasih najdemo levkopenijo, nevtropenijo, limfocitozo ali atipične limfocite v razmazu.<sup>16, 17</sup> Povišana aktivnost jetrnih encimov in LDH opozarjata na dodatno prizadetost jeter.<sup>18</sup> Avtoimuni parametri so pri večini bolnikov negativni.<sup>12</sup>

Preiskava, s katero dokažemo bolezen, je histološki pregled obolele bezgavke, medtem ko diagnostične slikovne preiskave (RTG prsnega koša, UZ, CT ali MR) potrdijo prisotnost povečanih bezgavk tudi na drugih območjih.<sup>19</sup> Ker so za KFB značilne nekroze in je punkcija nespecifična, je potrebno opraviti histološki pregled celotne bezgavke.<sup>3</sup> Pri pregledu najdemo značilne spremembe: kortikalna in parakortikalna področja z enim ali več nekrozami, ki jih sestavlja eozinofilni material z jedrnim drobirjem. Nekrozo obkrožajo penasti histiociti, T-limfociti in imunoblasti. V fagocitnih histiocitih najdemo kariorektni jedri in eozinofilni material, v krvnih žilicah pa fibrinske trombe.<sup>1, 2</sup> Značilno je, da nikoli ne najdemo vnetnih celic ali granulomov, zelo redko pa plazmatke ali nenavadne plazmacitoidne monocite v začetnih stopnjah bolezni.<sup>5, 20</sup> Slednji so srednje velikosti, imajo ekscentrično jedro in grudasti kromatin. Kuo je na podlagi morfoloških sprememb v prizadetih bezgavkah, predvsem pa glede na stopnjo nekroze in prisotnost penastih histiocitov, razdelil KFB v tri histološke podtippe: proliferativno – začetno fazo, drugo – nekrotično fazo, pri kateri pride do uničenja normalne arhitekture bezgavke, in ksantomatozno ali »fazo penastih celic«, ki pomeni fazo popravka.<sup>6</sup>

Ob pojavu povečanih bezgavk moramo diferencialno diagnostično izključiti druge vzroke (primer druge bolnice: z veliko tumorsko maso v mediastinumu): infekcijsko mononukleozo, toksoplazmozo, tuberkulozni limfadenitis, bolezen mačje praske, metastaze karcinoma, Kawasakijevo bolezen, predvsem pa limfom in SLE, da bolnikov po nepotrebnem ne izpostavimo agresivnemu zdravljenju oziroma ne pričnemo z zdravljenjem prepozno.<sup>4</sup> Številni atipični monociti in T-celični imunoblasti pri KFB lahko napačno vodijo do diagnoze limfoma. Zato je treba določiti membranske označevalce s pretočno citometrijo, da izključimo visokomaligni limfom.<sup>11</sup> Pri KFB najdemo v večini zrele CD 3 T-limfocite. Imunoblasti so CD 30 in CD 45 pozitivni ter CD 15 negativni. Zelo malo je CD 20 limfocitov B. Histiociti izražajo CD 11b, CD 68 in MPO.<sup>9</sup> Plazmocitoidni monociti se obarvajo s histiocitnimi označevalci in CD 10, ne pa z MPO. S 100 protein obarva parakortikalne dendritične celice. V obolelih bezgavkah so lahko pozitivni tudi označevalci proliferacije (Ki-67).<sup>21</sup> S histološkim pregledom bezgavke najdemo pri SLE vaskulitis, zadebeljene žile, ki imajo značilen izgled čebulne lupine, v preostalih foliklih pa je najti fibrinoidno nekrozo, hematoksilinska telesca ter odsotnost granulocitov.<sup>7</sup> CD 68/MPO pozitivnih histiocitov ne najdemo niti v nespecifičnem reaktivnem ali granulomatoznem limfadenitisu niti v histiocitnih tumorjih.<sup>9</sup>

Pri večini bolnikov s KFB zdravljenje ni potrebno. Če imajo vročino ali bolečine v sklepih, dajemo aspirin ali nesteroidne antirevmatike, če pa vročina ne pade, ima bolnik lahko aseptični meningitis.<sup>22</sup> V tem primeru in pri jetrni prizadetosti zdravimo z glukokortiko-

idi.<sup>23</sup> Potek bolezni je kljub temu večinoma dober. Bezgavke izginejo spontano v 1 do 4 mesecih in le v redkih primerih so povečane še eno leto po ugotovitvi bolezni. Bolezen se le redko ponovi, še redkeje se pojavijo zapleti, kot sta miokarditis in cerebelarna ataksija. Smrtni primeri so zelo redki. V redkih primerih se je pri obolelih po nekaj letih pojavila klinična slika SLE.<sup>14</sup>

## Literatura

1. Kikuchi M, Yoshizumi T, Nakamura H. Necrotizing lymphadenitis : possible acute toxoplasmatic infection. *Virchows Arch Pathol Anat Histol* 1977; 376: 247–53.
2. Pileri S, Kikuchi M, Helbron D, Lennert K. Histiocytic necrotizing lymphadenitis without granulocytic infiltration. *Virchows Arch (Path Anat)* 1982; 395: 395–7.
3. Lee CH, Cheng ST. Kikuchi Fujimoto disease : a case report. *Kaohsiung J Med Sci* 2003; 19: 246–51.
4. Ura H, Yamada N, Imakado S, Iozumi K, Shimada S. Histiocytic necrotizing lymphadenitis: the necrotic appearance of the lymphnode is caused by apoptosis. *J Dermatol* 1999; 26: 385–9.
5. Ohshima K, Shimazaki K, Kume T, Suzumiya J, Kanda M, Kikuchi M. Perforin and Fas pathways of cytotoxic T cells in histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Histopathology* 1998; 33: 471–8.
6. Kuo T. Kikuchi's disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis: a clinicopathologic study of 79 cases with an analysis of histologic subtypes, immunohistology and DNA ploidy *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 798–809.
7. Ali MH, Horton LWL. Necrotising lymphadenitis without granulocytic infiltration (Kikuchi's disease). *J Clin Pathol* 1985; 38: 1252–7.
8. Kung IT, Ng WS, Yuen RW, Chan JK. Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis. Diagnosis by fine needle biopsy. *Acta Cytol* 1990; 34: 323–8.
9. Pileri SA, Facchetti F, Ascani S, Sabattini E, Poggi S, Piccioli M, Rondelli D, et al. Myeloperoxidase expression by histiocytes in Kikuchi's and Kikuchi-like lymphadenopathy. *Am J Pathol* 2001; 159: 915–24.
10. Đokić M, Begović V, Bojić I, Tasić O, Stamatović D. Kikuchi-Fujimotova bolešt. *Vojnosanit Pregl* 2003; 60: 625–30.
11. Dorfman RF. Histiocytic necrotizing lymphadenitis of Kikuchi and Fujimoto. *Arch Pathol Lab Med* 1987 111; 11: 1026–9.
12. Onciou M, Medeiros JL. Kikuchi-Fujimoto lymphadenitis *Advances in anatomic pathology* 2003; 10: 204–11.
13. Bailey EM, Klein NC, Cunha BA. Kikuchi's disease with liver dysfunction presenting as fever of unknown origin. *Lancet* 1989; ii: 986.
14. Nieman RB. Diagnosis of Kikuchi's disease. *Lancet* 1990; 335: 295.
15. Mugnaini EN, Watson T, Guccion J, Benator D. Kikuchi disease presenting as a flu-like illness with rash and lymphadenopathy. *Am J Med Sci* 2005; 325: 34–7.
16. Agiar JI, Paniago AM, Aguiar ES, Cunnha R, Odashiro M, Takita L. Kikuchi's disease: report of 2 cases and a brief review of literature. *Braz J Infect Dis* 2000; 4: 208–11.
17. Menasce LP, Banerjee SS, Edmondson D, Harris M. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi Fujimoto disease): continuing diagnostic difficulties. *Histopathology* 1998; 33: 248–54.
18. Bennie MJ, Bowles KM, Rankin SC. Necrotizing cervical lymphadenopathy caused by Kikuchi-Fujimoto disease. *Brit J Rad* 2003; 76: 656–8.
19. Glaser M, Roškar Z, Skalicky M, Krajnc I. Cystic dystrophy of the duodenal wall in a heterotopic pancreas. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114: 1013–16.
20. Basu D, Mutha SM. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi Fujimoto disease) – a report of four cases. *Indian J Path Microbiol* 2002; 45: 89–92.
21. 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.

22. Dominguez DC, Torers LM, Antony S. Is human herpesvirus 6 linked to Kikuchi-Fujimoto disease? The importance of consistent molecular and serologic analysis. *South Med J* 2003; 96: 226-33.
23. Jang YJ, Park KH, Seok HJ. Management of Kikuchi's disease using glucocorticoid. *J Laryngol Otol* 2000; 114: 709-11.

---

Prispelo 2008-02-28, sprejeto 2008-03-03