

Çocuklarda lenfadenopati ayırıcı tanısında seyrek görülen bir durum: Kikuchi-Fujimoto hastalığı

Mehmet Kantar¹, Bengü Kadioğlu², Mine Hekimgil³, Saliha Soydan³, Serap Aksoylar¹, Nazan Çetingül⁴, Savaş Kansoy⁴

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Doçenti, ²Pediyatri Uzmanı, ³Patoloji Profesörü, ⁴Pediyatri Profesörü

SUMMARY: Kantar M, Kadioğlu B, Hekimgil M, Soydan S, Aksoylar S, Çetingül N, Kansoy S. (Department of Pediatrics, Ege University Faculty of Medicine, İzmir, Turkey). Kikuchi-Fujimoto disease, a rare cause of lymphadenopathy in children: a case report. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2008; 51: 153-157.

Kikuchi-Fujimoto disease (KFD) is characterized by fever and cervical lymphadenopathy (LAP). Some systemic signs and symptoms and laboratory findings can be noted. Definite diagnosis is made by excisional lymph node biopsy that reveals histiocytic necrotizing lymphadenitis. We present here an adolescent case of KFD and discuss signs and symptoms of the disease. A 14-year-old boy presented with fatigue and left-sided neck swelling beginning 3-4 days before. On exam, he had enlarged lymph nodes that were conglomerated, firm, non-tender and painless. He had increased atypical lymphocytes on blood smear, mildly elevated erythrocyte sedimentation rate and markedly elevated liver tests. Because of the persistence of symptoms and signs, the patient underwent excisional lymph node biopsy that revealed KFD. In the follow-up, fatigue disappeared spontaneously and elevated liver tests returned to normal. No recurrence was observed during the year after diagnosis.

Key words: Kikuchi-Fujimoto disease, lymphadenopathy.

ÖZET: Kikuchi-Fujimoto hastalığı (KFH), çocuklarda seyrek görülen bir lenfadenopati nedenidir. Hastalık benign seyirli olup, ateş ve servikal lenfadenopati ile karakterizedir. Ancak sistemik bulgular da eşlik edebilir. Lökopeni gibi hematolojik bulgular sıklıkla gözlenirken karaciğer testleri de bozulabilir. Kesin tanı, lenf bezi biyopsisinde histiositik nekrotizan lenfadenitin gösterilmesiyle konulur. Burada hastalığın seyrek görülmesi nedeniyle kliniğimize başvuran bir ergen çocuk sunulmuş ve semptomların ayırıcı tanısı tartışılmıştır. Sunduğumuz 14 yaşındaki erkek hasta boynun sol tarafında 3-4 gün önce başlayan şişlikler ve yorgunluk yakınmasıyla başvurdu. Fizik muayenede sol arka servikalde paket yapmış, sert, ağrısız, zemine yapışık 2 cm'i aşmayan lenf bezleri palpe edilmesi dışında patolojik bulgu yoktu. Periferik kanda atipik lenfositlerde artış, hafif sedimentasyon yüksekliği ve belirgin ALT, AST yüksekliği vardı. Etiyolojisi aydınlatılamayan ve bir ay sonunda fizik muayene bulgularında değişiklik olmayan hastaya eksizyonel lenf bezi biyopsisi uygulandı ve KFH tanısı aldı. İzlemde yorgunluk yakınması kayboldu ve karaciğer testleri normale döndü. Bir yıllık izlem süresince tekrarlama görülmedi.

Anahtar kelimeler: Kikuchi-Fujimoto hastalığı, lenfadenopati.

Kikuchi-Fujimoto hastalığı (KFH), sıklıkla uzak doğulu kadınlarda bildirilen, ancak batı toplumlarında ve çocuklarda daha seyrek görülen bir histiositik nekrotizan lenfadenitir¹⁻⁴. Mayıs-Temmuz ayları arasında daha fazla gözlenmektedir⁵. Çocuklarda ilk kez 1990 yılında tanımlanmıştır⁶. Çocuklarda genelde

10-16 yaş civarında görülmekle beraber 1-2 yaşındaki süt çocuklarında da bildirilmiştir⁷⁻⁹. Kızlarda erkeklere oranla daha fazla görülmekle beraber tersini bildiren yazarlar da vardır^{1,8}. Klinik tablo benign gidişli olup, genelde ateş ve servikal lenfadenopati ile karakterizedir⁷. Hastalığın seyrek görülen diğer bulguları deri

lezyonları, hepatosplenomegali, öksürük, kilo kaybı, gece terlemesi, baş ağrısı, myalji, boğaz ağrısı, yorgunluk ve nörolojik bulgulardır^{3,10}. Lökopeni, nötropeni ve periferik kanda atipik lenfositlerde artış vardır. Karaciğer fonksiyon testleri ve LDH düzeyinde yükseklikler, hafif C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızında artışlar olabilir. Tüm bunlara karşın hastalığın patognomonik klinik belirti ve bulgusu yoktur. Hastalığın kesin tanısı yalnızca lenf bezi biyopsisiyle konulabilir.

Hastalığın çocuklarda seyrek görülmesi ve ayırıcı tanısında enfeksiyonlar, lenfoma, kollajen doku hastalıkları bulunması nedeniyle dikkat edilmesi gereken bir klinik tablodur. Bu yazıda boyunda şişlik ve yorgunluk yakınmasıyla başvuran bir çocuk sunulmuş ve pediatrik KFH literatürü gözden geçirilmiştir.

Vaka Takdimi

Daha önceden hiçbir yakınması olmayan 14 yaşındaki erkek ergen boynunun sol tarafında 3-4 gün içinde büyümüş şişlikler ve yorgunluk yakınmasıyla başvurdu. Ateş yakınması yoktu. Bu yakınmaları için herhangi bir antibiyotik kullanmamıştı. Öyküsünde, yakın zamanda BCG aşısı uygulaması ve yavru kediyle temas yoktu. Fizik muayenesinde sol posterior inferior servikal bölgede 4-5'i bir araya gelip paket yapmış, çapları 2 cm'yi geçmeyen, palpasyonla elastik kıvamda olmayan, sert, ağrısız, zemine yapışık ve üzeri düz lenf bezleri palpe edildi. Lenf bezlerinin üzerindeki deride hiperemi saptanmadı. Başka hiçbir patolojik fizik muayene bulgusu yoktu.

Hemoglobin 13.3 gr/dl, lökosit sayısı 4450/mm³, mutlak nötrofil sayısı 1750/mm³ idi. Periferik kan yaymasında atipik lenfositlerde artış görüldü. Eritrosit sedimentasyon hızı 30 mm/saat ve CRP 0.30 mg/dl idi. Karaciğer fonksiyon testlerinde belirgin yükseklikler saptandı (AST 460 IU/l, ALT 674 IU/l). Kan LDH düzeyi 243 IU/L idi. Karaciğer fonksiyon testlerinde yükselmeye beraber, lenfadenopati olması nedeniyle viral serolojik incelemeler istendi. Bakılan anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HBsAg, anti-HBc IgM, anti-CMV IgM, anti-EBV-VCA IgM, anti-EBV-EA, anti-HIV IgG ve anti-toksoplazma IgM antikorları negatifti.

Boyun ultrasonografisinde sol posterior servikalde yerleşimli, yuvarlak konfigürasyonlu, hipoekoik özellikte, çapı 1.5 cm olan çok

sayıda lenfadenopati izlendi. Göğüs ve karını görüntülemek için alınan iki yönlü akciğer grafileri ve ultrasonografide lenfadenopati veya kitle saptanmadı.

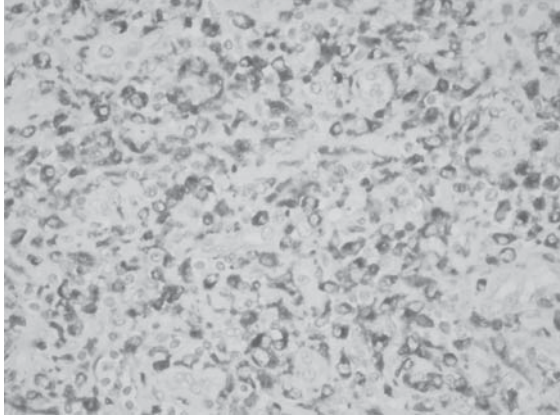
Bu laboratuvar incelemeleri ilk iki hafta içinde tamamlandı ve daha fazla ayrıntılı incelemeye girilmedi. Hasta klinik takibe alındı: İlk başvurusundan dört hafta sonra tekrar görüldüğünde ek klinik yakınması yoktu, ancak yorgunluğu ve boynundaki şişlikleri devam ediyordu. Fizik muayenede daha önce palpe edilen lenf bezlerinin özellikleri değişmemişti. Yeni lenfadenopatileri yoktu. Karaciğer testleri yüksekti (AST 135 IU/l ve ALT 207 IU/l). Lenf bezleri hâlâ sert olarak ve paket yapmış olarak palpe edildiğinden eksizyonel biyopsi alınmasına karar verildi. Lenf bezlerinin çoğu çıkarıldı.

Biyopsi örneğinin incelemesinde lenf nodülünün normal yapısı kısmen korunmuştu, reaktif germinal merkezler içeren rezidüel folliküller ayırt edildi. Normal yapının ortadan kalktığı alanlarda ise, rastgele dağılım gösteren, düzensiz şekilli, bir kısmı birleşme eğiliminde olan yama tarzında geniş nekroz odakları dikkati çekti (Şekil 1). Nekroz içerisinde nükleer fragmanlar ve hücresel debrisler

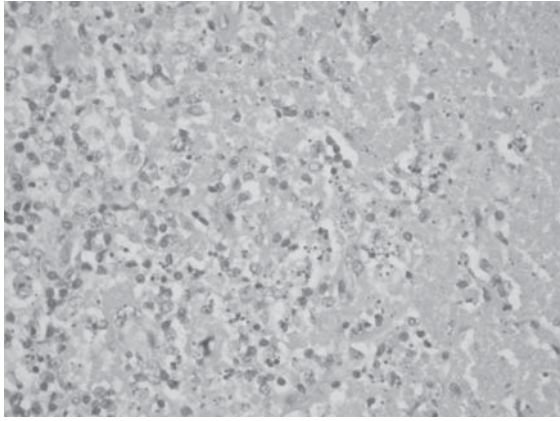


Şekil 1. Lenf nodülünün normal yapısını ortadan kaldıran geniş nekroz alanları ve histiyosit infiltrasyonu (Hematoksilen-Eozin x 4).

ile çok sayıda apoptotik cisimler, çevresinde ise yine apoptotik debrisler içeren geniş histiyosit yığınları izlendi (Şekil 1-3). Nekroz odaklarında nötrofil ve eosinofil yoktur. İmmünohistokimyasal incelemede, kısmen korunan normal lenfoid doku alanlarında CD3 pozitif T lenfositler ve CD20 pozitif B lenfositler normal dağılım gösterirken, nekroz odakları çevresindeki histiosit kümeleri CD68 pozitif, parakortikal alanda izlenen seyrek immünoblast ve aktive lendoid hücreler CD30

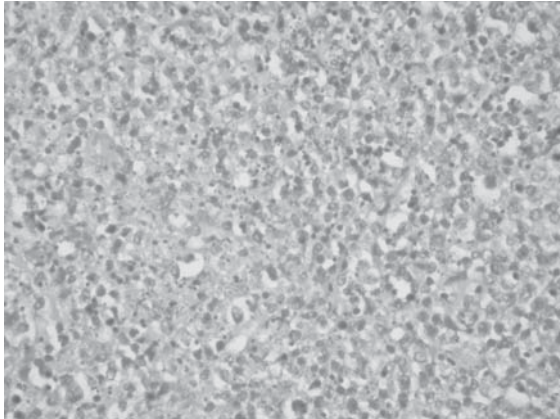


Şekil 2. Nekroz odaklarında yoğun apoptotik debriler (Hematoxylin-Eosin x 40).



Şekil 3. Nekroz çevresindeki histiyosit infiltrasyonu ve apoptozis (Hematoxylin-Eosin x 40).

pozitif bulundu (Resim 4). Bu bulgularla histiositik nekrotizan lenfadenit (KFH) tanısı aldı elde edilen histopatolojik bulgular literatür ile uyumluydu¹¹.



Şekil 4. Aynı odakta CD68 ile belirginleşen histiyositler (İmmünohistokimya, DAB x 40).

Hastaya herhangi bir spesifik tedavi verilmedi. Takiplerinde yorgunluk yakınması ikinci ayda kayboldu; karaciğer fonksiyon testleri üçüncü ayda tamamen normale döndü. Öyküsü derinleştirilip ailede otoimmün hastalıklar olup olmadığı sorulduğunda; babada diabetes mellitus ve anneannede Sjögren sendromu bildirildi. Bunun üzerine hastamızın ANA, anti-dsDNA, anti-Sm, anti-tiroglobulin, anti-mikrozomal ve diğer otoantikörleri istendi. Sonuçlar negatif olarak bulundu. Hastanın serum IgG (1800 mg/dl), IgM (158 mg/dl) ve IgA (133 mg/dl) düzeyleri yüksek idi. Hastanın daha sonraki izlemlerinde bir yıl boyunca yeni sorun gözlenmedi. Hasta olası otoimmün hastalıklar açısından izlenmektedir.

Tartışma

Kikuchi-Fujimoto hastalığı çocuklarda çok seyrek görülür. Çocuk vakaların çoğu uzak doğu ülkelerinden Japonya, Çin, Kore ve Tayvan'dan bildirilmektedir¹²⁻¹⁴. Tayvan'da bir hastanede alınan tüm pediatrik lenf bezi biyopsilerinin %12'sinde KFH saptanmıştır⁸. Ülkemizde İngilizce literatüre sadece bir çocuk KFH vakası bildirildiği görülmektedir⁴. ULAKBİM Türkçe veri tabanına giren dergilerde ise bildirilen çocuk vaka yoktur.

Çocuklarda ateş genelde 38 °C olmakla beraber 40 °C'ye kadar çıkabilir⁷. Ateşin süresi genelde 1-2 haftadır. Ancak iki gün kadar kısa, 122 gün kadar uzun olabilir^{1,15}. Bir haftayı geçen ateş durumu hastaların %32'sinde bildirilmektedir¹². Bu nedenle düşmeyen ateş ve lenfadenopati ayırıcı tanısında KFH mutlaka gözönünde bulundurulmalıdır. Eksizyonel biyopsiden sonra ateş genelde düşer^{7,15}. Ateşi düşmeyen hastalar prednizolona iyi yanıt verebilirler¹⁵.

Çocuklarda lenfadenopati sıklıkla palpasyona duyarlı olup özellikle posterior servikal bölgededir^{1,7,8,14}. Lenf bezi büyümelerinin yarısı ağrılı ve/veya duyarlıdır^{8,12}. Büyümeler genelde tek taraflıdır. Büyümüş lenf bezinin çapı genelde 3 cm altındadır^{8,15,16}. Ancak 4-8 cm boyutlarında lenfadenopatiler de vardır^{8,14}. Seyrek olarak aksiller, supraklaviküler, submandibuler lenf bezleri de tutulabilir^{7,17}. İnguinal lenf bezleri tutulduğunda kasık fıtığı ile karıştırılabilir¹⁸. Palpe edilen lenf bezi sayısı genelde birden fazladır⁸. Geniş bir pediatrik KFH serisine bakıldığında; uzamış ateşi olmayan çocukların lenfadenopatilerinin genelde tek taraflı olduğu,

bir hafta üzerinde uzamış ateşi olanlarda lenf bezlerinin genelde palpasyonla duyarlı olduğu gözlenmiştir^{7,12}.

Deri lezyonları hastalığın diğer bulguları ile eş zamanlı olarak ya da daha sonra ortaya çıkabilmektedir⁴. Basmakla solan yüzde, gövdede, kollar ve bacaklarda eritematöz, ürtikeryal, papüler, papülopüstüler, vaskülitik, plak ve nodüler tarzda döküntüler, hastaların yaklaşık % 30-40'ında gözlenmektedir^{3,7,8,14}.

Bizim hastamızda ateş bulgusu yoktu. Fizik muayenede ise lenf bezlerinde palpasyonla ağrı veya duyarlılık artışı yoktu. Laboratuvar bulguları arasında hafif anemi, lökopeni görülebilir. Lökopeni sıklığı %80-90'dır¹². Nötropeni ve atipik lenfosit artışı olabilir. Uzamış ateşi olan çocuklarda lökopeninin daha sık oluşu dikkat çekicidir¹². ALT ve/veya AST yüksekliği genelde 100 IU/L altında olup % 25-40'ında izlenir¹². LDH düzeyi % 60-70'inde 500 IU/L üzerindedir. C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızında artışlar olabilir¹⁵. Serum IgG ve IgE düzeylerinde artışlar olabilir¹⁵. Bizim hastamızın ALT ve AST yüksekliği literatürde bildirilen çocuk olguların değerlerinden daha yüksektir. İmmünglobülin düzeyleri de hastamızda yüksek bulunmuştur.

Literatüre bakıldığında, ortalama semptom süresi 2-3 hafta olmakla birlikte, bazı pediatrik KFH vakalarının hızlı tanı aldığını, bazı vakalarda ise lenfadenopatinin malign nedenleri düşünülerek çok sayıda gereksiz (tomografi, kemik iliği aspirasyonu-biyopsisi) incelemelerin yapıldığı görülmektedir^{3,16,19}. Boyun yerleşimli KFH vakaları BT ile yanlışlıkla tükrük bezi tümörü tanısı alabilmektedir²⁰. Bazen hastaların yarısında enfeksiyöz lenfa-denit düşünülerek gereksiz antibiyotik kullanılmaktadır¹.

Hastalığın etiyojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Otoimmünite ve çeşitli mikrobiyolojik etkenler (HHV-6, HHV-8, HIV, HSV, EBV, Adenovirus, Parvovirus B19, CMV, VZV, Mycobacterium, Brucella, Mycoplasma, Borrelia, Yersinia enterocolitica, Toxoplasma) araştırılmaktadır^{5,13}. Bartonella henselae, Kore'de hastaların %25'inde saptanmıştır²¹. HHV-8 ve EBV'nin etken olmadığını yazan yayınlar da vardır²². Her şeye rağmen virolojik ve immünolojik çalışmalar çoğu hastada normal sonuç vermektedir¹². Bizim hastamızda da bakılabilen serolojik testler negatif sonuç vermiştir.

Ayrıcı tanıda enfeksiyonlar, SLE, Kawasaki hastalığı, non-Hodgkin lenfoma, lösemiler, metastatik tümörler düşünülmelidir⁴. Dikkatli yapılan fizik muayene ve histopatolojik bulgularla, KFH diğer hastalıklardan ayırt edilebilir. KFH'da sistemik lupus eritematozusla ilişkili otoantikorlar görülebilir. Lupus gelişmesi erişkin hastalarda daha sık (%9-28) rastlanan bir durum olmakla beraber çocuklarda seyrek (<%5) bildirilmektedir^{8,9}.

Kesin tanısı eksizyonel lenf bezi biopsisi ile konulur. İnce iğne aspirasyon biyopsisi önerilmemektedir¹². Etkilenen lenf bezinin tamamında ya da bir kısmında nekroz, nükleer atıklar, histiosit agregatları, immünoblastlar ve plasmosit benzeri T lenfositler göze çarparken, nötrofil ve eozinofillerin olmadığı görülür. Gerek klinik, gerekse patolojik olarak hastalık maliyn lenfoma ve SLE ile karıştırılabilir⁴.

KFH tanısı konulduktan sonra spesifik bir tedavisi yoktur. Prednizolon kullanan yazarlar olmakla beraber genelde kendiliğinden rezolüsyona uğrar^{1,8,15}. Hastalık 1-6 ay sürebilir. Lenfadenopatinin tekrarlaması seyrek görülen bir durumdur. Hastamızda da eksizyonel biyopsi dışında herhangi bir tedavi uygulanmamış ve bir yıllık izleminde rekürens görülmemiştir.

Kikuchi-Fujimoto hastalığının otoimmün hastalıklarla yakın ilişkisi bilindiğinden ve hastamızın soygeçmişinde de diabetes mellitus ve Sjögren sendromu olması nedeniyle otoimmün hastalıkların gelişimi açısından yakın izlenmektedir.

Özetle, yukarıda sunulan hastada da görüldüğü gibi, pediatrik KFH ateş olmadan da sadece lenfadenopati ile gidebilmekte ve karaciğer testleri anlamlı derecede yükselebilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Park HS, Sung MJ, Park SE, et al. Kikuchi-Fujimoto disease of 16 children in a single center of Korea. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 174-178.
2. Kardaras P, Giomisi A, Kaloutsi V, et al. Kikuchi-Fujimoto disease in an 8-year-old girl. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006; 28: 163-164.
3. Scagni P, Peisino MG, Bianchi M, et al. Kikuchi-Fujimoto disease is a rare cause of lymphadenopathy and fever of unknown origin in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 6: 337-340.
4. Emir S, Göğüş S, Güler E, Büyükpamukçu M. Kikuchi-Fujimoto disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis) confused with lymphoma in a child. *Med Pediatr Oncol* 2001; 37: 546-548.
5. Yu HL, Lee SS, Tsai HC, et al. Clinical manifestations of Kikuchi's disease in southern Taiwan. *J Microbial Immunol Infect* 2005; 38: 35-40.

6. Song SY, Kwon WH, Han CH, et al. A case of subacute necrotizing lymphadenitis. *J Korean Pediatr Soc* 1990; 33: 714-720.
7. Wang TJ, Yang YH, Lin YT, et al. Kikuchi-Fujimoto disease in children: clinical features and disease course. *J Microbiol Immunol Infect* 2004; 37: 219-224.
8. Lin HC, Su CY, Huang SC. Kikuchi's disease in Asian children. *Pediatrics* 2005; 115: e92-e96.
9. Küçükardalı Y, Solmazgül E, Kunter E, Öncül O, Yıldırım S, Kaplan M. Kikuchi-Fujimoto disease: analysis of 244 cases. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 50-54.
10. Rocher F, Pelosse B, Momtchilova M, et al. Kikuchi's disease and ocular manifestation. *J Fr Ophtalmol* 2006; 29: 932-936.
11. Onciu M, Medeiros LJ. Kikuchi-Fujimoto lymphadenitis. *Adv Anat Pathol* 2003; 4: 204-211.
12. Chuang CH, Yan DC, Chiu CH, et al. Clinical and laboratory manifestations of Kikuchi's disease in children and differences between patients with and without prolonged fever. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 551-554.
13. Chen CK, Low Y, Akhilesh M, et al. Kikuchi disease in Asian children. *J Paediatr Child Health* 2006; 42: 104-107.
14. Yen HR, Lin PY, Chuang WY, et al. Skin manifestations of Kikuchi-Fujimoto disease: case report and review. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 210-213.
15. Lee KY, Yeon YH, Lee BC, et al. Kikuchi-Fujimoto disease with prolonged fever in children. *Pediatrics* 2004; 114: 752-756.
16. Sathiyasekaran M, Varadharajan R, Shivbalan S. Kikuchi's disease. *Indian Pediatr* 2004; 41: 192-194.
17. Lazzareschi I, Barone G, Ruggiero A, et al. Pediatric Kikuchi-Fujimoto disease: a benign cause of fever and lymphadenopathy. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: 119-123.
18. Gill MS, Ismailjee F, Aqel NM, et al. Kikuchi's lymphadenitis presenting as an inguinal hernia in a 3-year-old girl. *Acta Paediatr* 2004; 93: 1131.
19. Payne JH, Evans M, Gerrard MP. Kikuchi-Fujimoto disease: a rare but important cause of lymphadenopathy. *Acta Paediatr* 2003; 92: 261-264.
20. Chiang YC, Chem RM, Chao PZ, et al. Pediatric Kikuchi-Fujimoto disease masquerading as a submandibular gland tumor. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004; 68: 971-974.
21. Chung JY, Kim SW, Han TH, et al. Detection of the *Bartonella henselae* gene sequence in lymph nodes of children with Kikuchi's disease. *Pediatrics* 2005; 115: 1112.
22. George TI, Jones CD, Zehnder JL, et al. Lack of HHV-8 and EBV in Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Hum Pathol* 2003; 34: 130-135.