

## گزارش یک مورد بیماری کیکوچی- فوجی موتو

دکتر آفاق امیرآبی

E-mail: afag.amirabi@gmail.com

استادیار پاتولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی اردبیل

### چکیده

بیماری کیکوچی یک بیماری التهابی خوش خیم و خودمحدود شونده است که اولین بار در ژاپن گزارش گردید. ابتلا به بیماری بطور شایع تر در زنان و در دهه سوم زندگی و معمولاً بصورت آدنوپاتی منفرد و پایدار گردند بروز می کند. عود در ۰.۳٪ موارد رخ می دهد. اهمیت آن به لحاظ احتمال اشتباه تشخیصی با لنفوم های بدخیم با نکروز وسیع می باشد. مورد معرفی شده یک خانم ۲۲ ساله است که با راش های جلدی، آدنوپاتی های متعدد از یک ماه قبل مراجعه و در آزمایشات انجام گرفته لوکوسیتوز متوسط با حضور لنفوسيت های آتی پیک در اسمیر خون محیطی مشاهده گردید. سرعت رسوب گلبولی بطور متوسط افزایش یافته بود. در نهایت پس از بیو پسی غدد لنفاوی گردند. تشخیص بیماری کیکوچی مسجل گردید.

**واژه های کلیدی :** بیماری کیکوچی - فوجی موتو، لنف آدنوپاتی

پذیرش: ۸۵/۱۰/۴

دریافت: ۸۵/۴/۲۱

### مقدمه

غیره، آدنوپاتی های متعدد و یا منتشر ایجاد نماید [۱].  
بیماری لو پوس نیز متعاقب آن گزارش شده است [۷-۹]. تب در ۳۳-۵۰ درصد بیماران گزارش شده است [۱۰، ۱]. سایر علایم بیماری عبارتند از: اسهال، تب و لرز، تعریق، تبوع، استفراغ، درد سینه، درد شکم [۱]، سوزش گلو، کاهش وزن، میالژی، آرترازالژی [۱۱]. بزرگی طحال و کبد در مواردی [۱۱، ۱۰، ۱]. لکوپنی در ۴۳-۵۵ درصد [۴، ۱۰]، لوکوسیتوز در ۹-۵٪ [۴] و لنفوسيتوز آتی پیک در ۲۵٪ موارد [۴] گزارش شده است. فاصله زمانی از شروع علاج تا تشخیص بیماری از ۱ تا ۲۴ ماه متغیر است [۱]. بیماری معمولاً در عرض ۱ تا ۳ ماه بهبود می یابد. عود و مرگ نادر است [۱۱]. سرعت سدیماتاسیون گلبول های قرمز بصورت خفیف تا متوسط افزایش می یابد [۱۳].

هدف از ارایه مورد، گزارش این نکته است که بیماری در حدود ۳۰٪ موارد با لنفوم بدخیم قابل اشتباه است [۱]. کاریورکسی در لنفوم های بدخیم با درجه بدخیمی بالا نیز مشاهده می گردد و حضور ایمنوبلاست ها و هیستیوسيت ها ای آتی پیک ممکن است تشخیص را مشکل تر سازد، ولی جمعیت یکدست سلولی در لنفوم های بدخیم با درجه بدخیمی بالا مثل لنفوم

برای اولین بار در سال ۱۹۷۲ کیکوچی و فوجی موتو بطور همزمان ولی مستقل از یکدیگر خصوصیات بافت شناسی و بالینی یک بیماری التهابی غدد لنفاوی را شرح دادند که آن را به نام لنفادنیت تحت حد و نکروزان گردند نام نهادند. پس از آن توجه زیادی به این بیماری خوش خیم شد و به اسمی مختلفی از قبیل لنفادنیت نکروزان هیستیوستیک (HNL)،<sup>۱</sup> بیماری کیکوچی، بیماری کیکوچی-فوجی موتو (KFD)<sup>۲</sup> معروف شد [۱-۳]. متعاقب گزارش اولین مورد بیماری در ژاپن، پلری و همکاران ۲۷ مورد بیماری خارج از ژاپن را در آلمان غربی (۲۳ مورد)، ایران (۱ مورد)، ایتالیا (۱ مورد)، کره جنوبی (۱ مورد) و اسپانیا (۱ مورد) گزارش نمودند. پس از انتشار این گزارشات موارد دیگری از سرتاسر جهان گزارش گردید [۴، ۵]. بیماری کیکوچی-فوجی موتو معمولاً بصورت آدنوپاتی منفرد و پایدار، و اغلب در ناحیه گردن ظاهر می کند [۶]. اما می تواند در سایر مناطق بدن از قبیل زیر بغل، فوق ترقوه، میان سینه، داخل پاروتید، ایلیاک، سلیاک، اطراف پانکراس و

<sup>1</sup> Histolytic Necrotizing Lymphadenitis

<sup>2</sup> Kyasanur Forest Disease

متعدد و بعضاً بهم پیوسته و وسیع در نواحی کورتکس و پاراکورتکس مشاهده می‌گردید، که در بررسی با درشت نمایی بزرگتر از تجمع هیستیوسيت ها (ماکروفاژها) و ايمونوبلاست ها و منوسيت های پلاسماسيتوئيد تشکيل يافته اند. لنفوسيت های کوچک به تعداد كمتر در ضایعات مشاهده می‌گرددند. در مرکز ضایعات نکروز انعقادی وسیع حاوی دربری های سلولی و عاری از ارتضاح نوتروفیلی و اتوژینوفیلی مشاهده می‌گردد در بررسی مارکرهای سلول های T، CD68 و MPO مثبت بودندو در نهایت بیماری کیکوچی تشخیص داده شد و بیمار پس از سه ماه کاملاً بپسود یافت.

### بحث

بیماری کیکوچی- فوجی موتو انتشاری جهانی داشته و بطور شایع در ژاپن و برخی کشورهای آسیایی دیده می‌شود [۱۳،۶]. در هر سنی از ۹ سالگی [۱۳] تا ۷۵ سالگی [۱] گزارش شده است. سن شایع ابتلا (مانند مورد معرفی مقاله) در دهه سوم زندگی است [۱۳،۳]. نسبت ابتلا زن به مرد ۱:۱-۴ می‌باشد [۱۳،۱۴]. علت بیماری قطعاً مشخص نیست، علل عفونی و خود ایمنی برای بیماری پیشنهاد شده اند. در بین علل عفونی - ویروس EBV<sup>2</sup>، ویروس هرپس انسانی تیپ ۶ [۱۹] - ۱۵ و پاراویروس ۱۹ [۲۰،۱۵] مطرح می‌باشدند. در یک مطالعه اخیر ویروس EBV به توسط سه تکنیک معتبر و مستقل از یکدیگر (هیبریدیزاسیون در جا، DNA-PCR و ایمیون هیستوشیمی) در ۹ مورد از ۱۰ بیمار شناسایی شده است [۱۵]. در مورد بررسی شده حاضر بررسی از لحاظ ویروس CMV<sup>3</sup>، EBV و هرپس تیپ ۶ و ۱۹ منفی بود. سایر عوامل عفونی پیشنهادی شامل عفونت با سیتومگالوویروس، ویروس هرپس انسانی تیپ ۶ و ۸، آدنوویروس، یرسینیا و توکسوبلاسما می‌باشند [۱۸]. تصور می‌شود منوسيت های پلاسماسيتوئيد در آسیب شناسی بیماری نقش داشته باشند [۲۱]. ايمونوبلاست ها به تعداد متغیر و اغلب با خصوصیات هسته ای آتنی پیک به صورت توده ها یا صفحاتی دیده می‌شوند [۱۴]. آنها مانند لنفوسيت های

بورکیت هرگز در این بیماری مشاهده نمی‌گردد. وجه افتراق از لنفوم بدخیم بر اساس افاسمان نسبی ساختمان غدد لنفاوی، ضایعات پاراکورتیکال و موضعی، سینوس های دست نخورده، دربری های کاریورکتیک فاقد نوتروفیل، وجود هیستیوسيت های راکتیو، و فقدان منظره آسمان پرستاره و اندکس میتوزی پایین است [۱۱،۱۲،۱]. بیماری کاوازاكی، لنفوم هوچکین، کارسینوم متابستاتیک و انفارکتوس غدد لنفاوی در تشخیص افتراقی با این بیماری قرار دارند [۱۱،۱]. رنگ آمیزی های اختصاصی از قبیل رنگ آمیزی گرم، گیمسا، ذیل-نلسن و وارتین استاری در این بیماری منفی می‌باشند. بیماری کیکوچی را باید در تشخیص افتراقی هریبیماری با تبع طول کشیده و لنفادنوباتی گردنی در نظر داشت. در مناطقی که شیوع سل بالاست، افتراق از سل لازم است [۱۵،۱]. یرسینیوز، بیماری خراش گربه، لنفادنیت توکسوبلاسما، و منونوکلئوز عفونی نیز در تشخیص افتراقی مطرح می‌باشند [۱۱،۱].

### شرح حال بیمار

بیمار مورد بررسی خانم ۲۲ ساله ای است که با راش های جلدی، آدنوباتی های متعدد در ناحیه گردن، زیربغل و کشاله ران از یک ماه قبل مراجعته نموده است. در اسمیر خون محیطی لکوسیتوز متوسط در حدود ۱۵۰۰ در هر میکرولیتر خون با  $\frac{1}{25}$  لنفوسيت های آتنی پیک مشاهده گردید. سرعت سدیماتاتاسیون گلبول های قرمز ۲۱ بوده و تست آتنی بادی هتروفیل و بررسی های سرولوژیک از لحاظ توکسوبلاسموز، منونوکلئوز عفونی و سل منفی می‌باشند. سرم بیمار از لحاظ حضور آتنی بادی بر علیه DNA<sup>1</sup> دو رشته ای نیز منفی می‌باشد. چهل روز بعد، از غده لنفي گردن بیوپسی بعمل آمد. در بررسی ماکروسکپی غده لنفي به رنگ گرم- خاکستری، و به ابعاد  $4/5 \times 1/5$  سانتی متر بود در سطح برش قوام غده لنفي در بعضی نواحی نرم و شکننده بود. در بررسی ریزبینی با درشت نمایی کوچک افاسمان نسبی ساختمان غدد لنفاوی، ارتضاح های لکه ای و رنگ پریده،

<sup>2</sup> Epstein Barr Virus

<sup>3</sup> Cyto Megalo Virus

<sup>1</sup> Deoxyribo Nucleic Acid

هیستیوسمیت ایجاد نمایند[۱۴]. منوسیت های پلاسماسیتوئید ممکن است در نواحی زیر کپسولی و بین فولیکولی نیز دیده شوند[۲۰]. منوسیت های پلاسماسیتوئید علاوه بر آنتی ژن های معمول منوسیت/ماکروفاز، مارکرهایی از قبیل CD38 (در پلاسماسل، تیموسیت و لنفوسمیت های فعال شده)، LN1 (در سلول های مرکز فولیکولی و سلول های اریتروئید)، CD4 (در سلول های دهنده)[۲۰].

ناحیه نکروتیک حاوی سلول های BCD20 مثبت بوده و پلاسماسل وجود ندارد، ویا بندرت دیده می شود. نوتروفیل ها وجود ندارند و به همین دلیل پیلری<sup>۱</sup> و همکاران آنرا بنام لنفادنیت نکروزان هیستیوسمیت بدون ارتشاح نوتروفیلی نامیده اند [۱۰]. ممکن است هیپرپلازی فولیکولی دیده شود[۲۱]. اکثر هیستیوسمیت ها برای مارکرهای CD68 و MPO مثبت می باشند و آنتی ژن های مربوط به لنفوسمیت های T بطور قوی و کانونی مثبت می شوند. مارکرهای مربوط به لنفوسمیت های B یعنی CD20 و مارکرهای سلول های کشنده طبیعی (CD57) کمتر دیده شد. بنابراین اینمنو هیستوژیمی در بررسی و تشخیص بیماری نقش بسیار مهمی دارد [۲۴]. در بررسی با میکروسکپ الکترونی ساختمان های توبولورتیکولر و اجسام میله ای داخل سیتوپلاسمی مشابه بیماری لوپوس سیستمیک اریتماتو اغلب یافت می گردد[۶].

در تعداد کمی از بیماران، لوپوس سیستمیک اریتماتو بطور همزمان و یا بعد از ببود بیماری کیکوچی- فوجی موتو تشخیص داده شد [۲۵-۲۷].

بیماری کیکوچی- فوجی موتو یک بیماری خود محدود شونده است که نیاز به درمان خاصی ندارد[۲۸] و با خطر احتمال وجود٪۳ عود[۱۴,۱۳] پی گیری بیماران الزامی است و ضمناً ممکن است پیش درآمدی برای بیماری لوپوس سیستمیک اریتماتو باشد.

### نتیجه گیری

بیماری کیکوچی- فوجی موتو نوعی لنفادنوباتی خوش خیم و خودمحدود شونده است که ممکن است چند ماه طول کشیده و از لحاظ بالینی و آزمایشگاهی با طیفی

کوچک در داخل نواحی نکروتیک، فنوتیپ سلول T را دارند [۲۰,۱۴]. سلول های CD8 مثبت با افزایش طول مدت بیماری، افزایش می یابند [۲۲,۱۳]. یک مکائیسم پیشنهادی برای تخریب سلولی وابسته به آنتی بادی، آپوپتوز سیتولیتیک و ابسته به سلول T می باشد [۱۸]. لنفوسمیت های ۱-TIA مثبت (بروتین گرانول سیتولیتیک) در مناطق نکروتیک و در سلول های آپوپتوزیک فراوان بوده، ولی در مناطق سالم بندرت یافته می شوند. P53 و BCL2 نقش مهمی ندارند[۱۸]. قطر عدد لنفی از ۰/۵ تا ۷ سانتی متر (بطور متوسط تا ۲ سانتی متر) متغیر است [۱۳,۱]. در بعضی مقالات و از جمله در مورد بررسی شده در این گزارش غدد لنفاوی شکننده گزارش شده اند [۱۴,۲۳]. در بررسی میکروسپی با درشت نمایی کوچک، مناطق گرد یا نامنظم و رنگ پریده و اغلب در ناحیه پاراکورتیکال بصورت منفرد و یا متعدد، و بعضاً بهم پیوسته مشاهده می شود. وسعت گرفتاری غدد لنفاوی متغیر بوده و معمولاً ۵٪ و یا بیشتر است. در مورد معرفی شده در این مقاله منطقه گرفتار حدود ۶۰٪ غده را تشکیل می دهد [۱۴]. ضایعات از سلول های هیستیوسمیت، لنفوسمیت های کوچک، تعدادی اینمنوبلاست با دربری های اتوژینوفیل و دربری های کاریورکتیک بازووفیل تشکیل یافته اند. هیستیوسمیت ها اکثریت جمعیت سلولی را تشکیل داده و ممکن است فاگوسیتیک یا غیر فاگوسیتیک باشند. هیستیوسمیت هایی با هسته های نامنظم مرکزی و نیز انواع کف آلود و نگین انگشتی نیز توصیف شده اند [۱۴] و فرم اخیر از لحاظ افتراق با کارسینوم متاستاتیک معده از نوع نگین انگشتی و نیز نوعی از لنفوم بدخیم با مورفولوژی مشابه حائز اهمیت است [۲۳,۶]. یک جزء کاراکتریستیک ضایعه، منوسیت های پلاسماسیتوئید هستند که اندازه متوسط با هسته گرد و کناری، هستک غیر واضح و سیتوپلاسم متوسط و آمفوفیل دارند [۱۴]. ضایعات بزرگتر ممکن است سه لایه مشخص بصورت یک ناحیه مرکزی با نکروز انعقادی و دربری های کاریورکتیک [۱۴,۱]، ناحیه میانی با اینمنوبلاست ها، منوسیت های پلاسماسیتوئید، هیستیوسمیت ها و دربری ها، و یک ناحیه محیطی مشکل از لنفوسمیت ها، اینمنوبلاست ها و تعداد کمی

<sup>۱</sup> Pileri

از موارد ذکر شده اهمیت خاصی دارد. ایمیون هیستوشیمی و رنگ آمیزی های اختصاصی اهمیت و جایگاه خاصی در تشخیص صحیح این بیماری دارند.

از بیماری های عفونی از قبیل سل و بیماری های بدخیم مانند لنفوم بدخیم با نکروز وسیع قابل اشتباہ می باشد و چون نیاز به درمان خاصی ندارد، افتراق آن

## References

- 1- Dorfman RF, Berry GJ. Kikuchi histiocytic necrotizing lymphadenitis: An analysis of 108 cases with emphasis on differential diagnosis. *Semin diagn pathol*. 1988; Nov5 (4); 5: 329-345.
- 2- Kikuchi M. Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debries and phagocytosis. *Nippon ketsueki gakkai zasshi* 1972; 35: 379-380.
- 3- Fujimoto Y, Kozima Y, Yamaguchi k. Cervical subacute necrotizing lymphadenitis. A new clinicopathologic entity. *Naika* 1972; 20: 920-927.
- 4- Pileri S, Kikuchi M, Helbron D, Lennert K. Histiocytic necrotizing lymphadenitis without granulocytic infiltration. *Virchows Arch A pathol Anat Histol*. 1982; 395 (3): 257-71.
- 5- correa H, MD. Kikuchi necrotizing lymphadenitis. Louisiana state university, medical center. From medscape general medicine posted. 03.03.1996
- 6- Rosai J MD. Ackermans surgical pathology.Eighth ed. New york:Mosby, 1999; 1675-1676.
- 7- Kuo T. cutaneous manifestations of kikuchi histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Am J Surg Pathol* 1990; 14(9): 872-876.
- 8- Aqel N, Hnry K, Woodrow D. Skin involvement kikuchis disease: An immunochemical & immunofluorescence study. *Virchows archive* 1997; 430: 349-352.
- 9- Sumiyoshi Y, Kikuchi M, Takeshta M, Yoneda S, Kobari S, Ohshima K. Immunohistological study of skin involvement in kikuchi disease. *Virchows Arch B cell pathol*. 1992; 62(4): 263-69.
- 10- Histiocytic necrotizing lymphadenitis[Editorial].*Arch pathol. Med* 2003 Oct, 127(10): 1345-8.
- 11- Blewitt RW, Kumar SN, Abraham JS. Recurrence of kikuchi's Histiocytic necrotizing lymphadenitis. After 12 years *clin pathol*. 2000, Feb 153 (2): 157-8.
- 12- Kuto T. kikuchis disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis). A clinicopathologic study of 79 cases with an analysis of histologic subtypes, immunology and ploidy. *Am. J. surg pathol*. 1995; 19: 797-809.
- 13- Tsang WYW, Chan JKC, Ng CS.Kikuchis lymphadenitis. A morphologic analysis of 75 cases with special reference to unusual features . *Am. J. Surg Pathol* 1994; 18(3): 219-231.
- 14- Maeda N, Yamashita Y, kimura H, Hara S, Mori N. Quantitative analysis of HSV load in the lymph nodes of patients with histiocytic necrotizing lymphadenitis Using a real time PCR assay. *Diagn Md; pathol*. 2006 Mar; 15 (1): 44-55.
- 15- Hollingsworth HC, Peiper SC, Weiss LM, Raffled M, Jaffe ES. An investigation of the viral pathogenesis of kikuchi-fujimoto disease. Lack of evidence for EBV or Human herpes virus type b the causative agents. *Arch pathol lab Med* 1994Feb; 118(2): 134-40.
- 16- Sumiyoshi Y.Analysis of HSV genomes in kikuchis disease. *Virchows archiv* 1994; 430: 349-52.
- 17- Felgar FE. Histiocytic necrotizing (kikuchi's disease) lymphadenitis: in situ end-labeling, immunohistochemical, & serologic evidence supporting cytotoxic lymphocyte-mediated apoptotic cell death. *Mod pathol* 1997; 10(3): 231-41.
- 18-Yilmaz M, Camci C, Sari I, Okan V, Serinc A, Onata M and et al. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (kikuchi-Fujimoto's disease) mimicking systemic Lupus erythematosus: a review of two cases. *Lupus* 2006; 15(6): 384-7.
- 19-Meyer O. Parvovirus B 19 infection can induce kikuchi disease associated with SLE. 1991;1: 37-41.
- 20-Aqel NM. A study of plasmacytoid monocytes in kikuchis disease, nonspecific reactive lymphadenitis& lymph nodes containing metastatic malignant tumors.*J pathol*.1997;182:182.
- 21- Sumiyoshi Y, Kikuchi M, Takeshita M, Ohshima K, Masuda Y, Parwaresch MR. Immunohistologic studies of kikuchis disease, *Hum pathol* 1993 Oct; 24(10): 1114-9.
- 22- Menasce LP, Banerjee SS, Edmonson D, Harris M. KFD Continuing diagnostic difficulties. *Histopatol*. 1998; 33: 248-54.
- 23- Jia-Cheng Xiso-Long Jin. The diagnosis & differential diagnosis of histiocytic necrotizing lymphadenitis.A study of histology & immunohistochemistry & electron microscopy. *Zhonghua Li Xue Zhi*.2003 Dec.
- 24- Biasi D. Three clinical reports of kikuchis lymphadenitis combined with SLE. *Clin Rheum* 1996; 15(1): 81-83.
- 25- Martinez – Vazquez C. KFD associated with SLE. *Q J med* 1997; 90: 531-533.
- 26- EL-Ramahi KM, Karrar A, Ali MA. Kikuchi disease and its association with systemic Lupus erythematosus: *Lupus*. 1994 Oct; 3(5): 409-11.
- 27- Norris AH. KFD: A benign cause of fever and lymphadenopathy. *Am. J. Med.* 1996; 171: 401-5.