

## گزارش یک مورد نادر بیماری کیکوچی یا لنفادنیت هیستوسیتیک نکروزان

دکتر سعید محمودی\*، دکتر فریبا کرامت\*\*، دکتر محمد جعفری\*\*\*

### چکیده:

بیماری کیکوچی (kikuchi's disease) یا لنفادنیت هیستوسیتیک نکروزان بیماری نادری است که اولین بار در ژاپن تشخیص داده شد. عامل آن ناشناخته است. تظاهرات بیماری با لنفادنوپاتی یک طرفه گردن، اغلب با سابقه علائم تنفسی فوقانی و در بعضی بیماران با تب مشخص می شود. بیماری بیشتر در زنان و زیر سن ۴۰ سال اتفاق می افتد. لنف نوده‌های درگیر معمولاً سخت با قوام لاستیکی و بدون چسبندگی و گاهی در لمس دردناک هستند. گاهی با لنفادنوپاتی ژنرالیزه و بندرت هیپواتواسپلنومگالی تظاهر می کند. تشخیص بر اساس بیوپسی لنف نود و هیستولوژی داده می شود.

بیمار زنی ۲۷ ساله که در تاریخ ۱۲/۱۰/۷۹ با شکایت اصلی تب و لرز در بخش عفونی بیمارستان سینا همدان بستری شد. تب بیمار از ۱۰ روز قبل شروع و از حدود ۴۰ روز قبل دچار یک توده در سمت چپ گردن شده، که به تدریج بزرگتر شده بود. در معاینه گردن توده ای سمت چپ گردن بدون درد به ابعاد ۵×۵ سانتیمتر که نسبتاً متحرک و با قوام لاستیکی لمس شد. درجه حرارت ۳۹/۶ درجه سانتیگراد داشت، بیمار با تشخیص اولیه تب تیفوئید یا منونوکلئوز عفونی بستری شد. در آزمایشات لکوپنی نسبی ۴۰۰۰ در میلیمتر مکعب همراه با لنفوسیتوز ۴۸٪ و ۳۵٪ لنفوسیت آتی پیک داشت، بیمار با تشخیص منونوکلئوز عفونی مرخص شد و مجدداً در تاریخ ۱۲/۱۱/۷۹ به علت عدم قطع تب و سردرد و استفرغ شدید بستری شد و با تشخیص اولیه لنفوم توسط متخصص جراحی بیوپسی لنف نود گردنی انجام شد. پاتولوژیست در بررسی هیستولوژی لنف نود بیوپسی شده، بیماری کیکوچی یا لنفادنیت هیستوسیتیک نکروزان را گزارش کرد.

در برخورد با لنفادنوپاتی یک طرفه گردن و لنفوسیتوز آتی پیک به جز منونوکلئوز عفونی و لنفوم باید بیماری کیکوچی را در نظر داشته باشیم.

کلید واژه ها: بیماری کیکوچی / لنفادنوپاتی / لنفادنیت هیستوسیتیک / لنفوسیتوز آتی پیک

### مقدمه:

فوجیماتو (Fujimoto) این بیماری را با نام لنفادنیت نکروزان تحت حاد گردنی توصیف کرد که بعداً به عنوان لنفادنیت هیستوسیتیک نکروزان یا بیماری کیکوچی یا بیماری کیکوچی فوجیماتو (KFD) نامیده شد. ۱۰ سال بعد از گزارشهای اولیه از ژاپن این بیماری از سرتاسر دنیا

بیماری کیکوچی (kikuchi's disease) یا لنفادنیت هیستوسیتیک نکروزان اولین بار از ژاپن گزارش شد. در سال ۱۹۷۲ کیکوچی تظاهرات بالینی و هیستولوژیک را از یک بیمار با درگیری لنف نود توصیف کرد و همزمان

\* استادیار گروه جراحی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

\*\* استادیار گروه بیماریهای عفونی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

\*\*\* استادیار گروه پاتولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

و اپی گاستر که به پشت تیر می کشید شاکی بود . همچنین از درد اندام تحتانی ، گلو درد ، خستگی و ضعف شکایت داشت، کاهش وزن و تعریق نداشت . سابقه بیماری خاصی را نمی داد . سابقه سل نداشت و سابقه مصرف پنی سیلین و استامینوفن را ذکر می کرد . درعلائم حیاتی تب  $39/6$  درجه سانتیگراد، تعداد نبض  $120$  تا در دقیقه ، تعداد تنفس  $23$  تا در دقیقه و فشار خون  $110/70$  میلیمتر جیوه داشت . در معاینه سر و گردن در سمت چپ گردن در قدام عضله استرونوکلید و ماستوئید یک توده بدون درد با ابعاد  $5 \times 5$  سانتیمتر نسبتاً متحرک و قوام لاستیکی لمس شد. درحلق قرمزی بدون آگزودا داشت. سمع قلب و ریه طبیعی بود. زردی ، راش و ارگانومگالی نداشت. Rose spot دیده نشد. بیمار با تشخیص اولیه تب تیفوئید یا منونوکلئوز عفونی بستری شد. در آزمایشات انجام شده آزمایش ادرار ، هموگلوبین و هماتوکریت طبیعی بودند. در آزمایشات شمارش گلبول سفید  $4200/mm^3$  با لنفوسیت  $50\%$ ، لنفوسیت آتی پیک  $2\%$  ، پلیسی مرفونوکلتر  $48\%$ ، ائوزینوفیل و باندومی هر کدام  $1\%$ ، پلاکت طبیعی گزارش شده بود. در آزمایش  $79/10/13$  شمارش گلبول سفید  $4000/mm^3$  همراه با  $48\%$  لنفوسیت که  $35\%$  لنفوسیت آتی پیک داشت . CRP منفی، تست منو اسپات منفی، تستهای کبدی SGPT , SGOT ، آلکالین فسفاتازوبیلی روبین همه طبیعی بودند . ESR در ساعت اول  $50$  میلی متر داشت و LDH بالا ( $925 u/L$ ) بود. کشت خون ، ادرار و کشت حلق منفی بودند. رادیو گرافی قفسه سینه و رادیوگرافی واترز طبیعی بودند و در تمام مدت بستری بیمار تبهای بالا بین  $37/5^{\circ}C$  تا  $39^{\circ}C$  داشت.

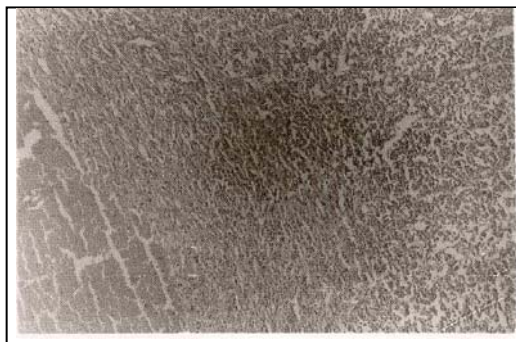
بیمار در تاریخ  $79/10/15$  با تشخیص منونوکلئوز عفونی با دستور داروئی استامینوفن مرخص شد . مجدداً بیمار در تاریخ  $79/11/12$  تقریباً یکماه بعد با سردرد شدید و استفراغ و تب و لرز مراجعه کرده بود . که در این مدت یکماه به پزشکان متعدد مراجعه و داروهای مختلف دریافت کرده بود که روز بروز حال عمومی وی بدتر شده که مجدداً مراجعه و در بخش عفونی بستری شد بیمار ذکر می کرد که در  $10$  روز بعد از ترخیص از بیمارستان دچار سردرد ، استفراغ ، تب و لرز شده است. علائم حیاتی بیمار، فشار خون  $110/70$  میلیمتر جیوه ،

گزارش شد ( $3-1$ ). عامل بیماری نامشخص است اگر چه بعضی عوامل ویروسی را حدس می زنند که می تواند عامل این بیماری باشد ( $2$ ). یک بیمار مبتلا به کیکوچی با عفونت پارو ویروس B19 گزارش شد ( $3$ ). بیماری کیکوچی از سن  $9$  تا  $40$  سالگی با متوسط سن در دهه سوم دیده می شود، در زنان شایعتر از مردان با نسبت  $\frac{F}{M} = \frac{1/1-4}{1}$  می باشد . بیماری در تمام نژادها دیده می شود ولی بیشترین موارد گزارش شده در نژاد آسیایی بوده است ( $1,2$ ). تظاهرات آن اغلب به صورت آدنوپاتی یک طرفه گردن ، گاهی در محللهای دیگر هم اتفاق می افتد. لنف نودهای درگیر معمولاً سفت با قوام لاستیکی، بدون چسبندگی ، مجزا و بندرت قطر بیشتر از  $2$  سانتیمتر دارد و گاهی دردناک در لمس می باشد ( $2,4$ ). گاهی با لنفادنوپاتی ژنرالیزه و بندرت هیپاتواسپلنومگالی تظاهر می نماید ( $2,5,6$ ). از علائم غیر شایع تهوع، استفراغ ، کاهش وزن ، تعریق ، سردرد ، درد قفسه سینه ، اسهال ، لرز ، درد شکم و راش پوستی است ( $1,2$ ). تب در  $33\%$  تا  $50\%$  موارد و لکوپنی در  $25\%$  تا  $43\%$  بیماران دیده می شود ( $2$ ). لکوسیتوز در  $2/9\%$  تا  $5\%$  و لنفوسیتوز آتی پیک در  $25\%$  موارد دیده می شود . تشخیص قطعی بر اساس بیوپسی لنف نود و هیستولوژی می باشد ( $2,6,7$ ). هیستولوژی لنف نود در بیماری کیکوچی مشابه بیماری لوپوس اریتماتوسیسستمیک (systemic lupus erythematosus) می باشد. ولی اجسام هماتوکسیلین در LE دیده می شود و سرولوژی آنتی بادی ضد هسته ( Antinuclear antibody ) و آنتی بادی ضد DNA در بیماری کیکوچی منفی است ( $2$ ). بیماری در عرض  $1$  یا  $2$  ماه ، گاهی چندین ماه طول می کشد و خودبخود بهبود می یابد. بندرت عود دیده می شود ( $2$ ).

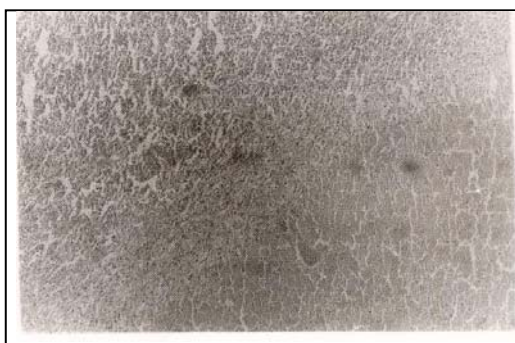
### معرفی بیمار:

بیمار زنی  $27$ ساله متأهل اهل بهار همدان در تاریخ  $79/10/12$  با شکایت تب و لرز در بخش عفونی بیمارستان سینا بستری شد . شروع تب و لرز بیمار از  $10$  روز قبل بوده است بیمار اظهار می کند که از حدود  $40$  روز قبل دچار یک توده در سمت چپ گردن شده که به تدریج بزرگتر شده است . بیمار سردرد ناحیه پاریتال را از  $10$  روز قبل ذکر می کند، از درد شکم

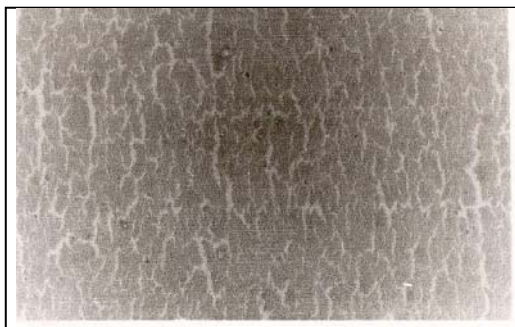
نکروزه رویت گردید. علامتی بنفع مایگنانشی، لنفوم و ضایعات گرانولوماتوز مشاهده نشد. تشخیص بیماری کیکوچی یا لنفادنیت هیستوسیتیک نکروزان بدون انفیلتراسیون گرانولوسیتیک گزارش شد (تصویر ۱ و ۲ و ۳).



تصویر ۱: با درشت نمایی (HPF)  $10\times$  بافت لنفاوی در سمت راست و ناحیه نکروتیک در سمت چپ، ضایعه گرانولومی مشاهده نمی شود



تصویر ۲: با درشت نمایی (HPF)  $10\times$ ، بافت لنفاوی در قسمت بالا و ناحیه نکروزه که فاقد سلولهای نوتروفیلی می باشد در قسمت پائین مشاهده می شود.



تصویر ۳: با درشت نمایی (HPF)  $40\times$ ، نواحی وسیع نکروز که فاقد سلولهای نوتروفیلی می باشد مشاهده می شود.

تعداد نبض  $105$  تا در دقیقه و تب  $39/5$  درجه سانتیگراد داشت.

در معاینه سر و گردن یک توده به ابعاد  $5\times 6$  سانتیمتر در سمت چپ گردن با تندرست مختصر بدون اریتم و بدون چسبندگی و متحرک لمس شد. هپاتواسپلنومگالی نداشت، سمع قلب و ریه طبیعی بود. بیمار با تشخیص اولیه سل خارج ریوی (لنفادنیت سلی گردن) یا لنفوم بستری شد و در تاریخ  $79/11/13$  جهت بیمار مشاوره جراحی جهت بیوپسی از توده گردنی در خواست شد. در آزمایشات PPD منفی بود. رادیوگرافی قفسه سینه طبیعی و سونوگرافی کامل شکم و سی تی اسکن مغز طبیعی بودند.

بیمار در تاریخ  $79/11/13$  به بخش جراحی منتقل و بیوپسی از توده گردنی انجام شد و در تاریخ  $79/11/14$  بعد از عمل جراحی بیمار تب نداشت، استفراغ و سردرد کمتر شده بود. بیمار در این مدت بستری به هیچ وجه مسکن یا کورتیکواستروئید یا داروی غیراستروئیدی ضدالتهابی (NSAID) دریافت نکرده بود.

در آزمایشات  $79/11/13$ : CRP دو مثبت و تستهای رایت و کومبس رایت، 2ME و ویدال منفی بودند. کشت خون منفی بود. شمارش لکوسیت خون  $6400/mm^3$  با پلی مرفونوکلتر  $76\%$ ، لنفوسیت  $15\%$ ، ائوزینوفیل  $4\%$ ، منوسیت  $3\%$  و لنفوسیت آتی پیک  $10\%$ ، هموگلوبین  $11/3$  گرم در دسی لیتر، همتوکریت  $34\%$  و پلاکت طبیعی داشت. کشت ادرار منفی و آزمایش ادرار طبیعی بود. افزایش تستهای کبدی، SGOT برابر با  $64 u/l$ ، SGPT برابر با  $49 u/l$  ولی الکالن فسفاتاز، BUN و کراتی نین، سدیم، پتاسیم و قند خون طبیعی بودند.  $LDH = 1005 u/l$  و  $ESR = 94$  در ساعت اول، LEcell، A.N.A منفی بودند.

جواب آسیب شناسی: درماکروسکوپی: قطعه بافتی به ابعاد  $1/5 \times 2$  سانتیمتر در برش با سطح کرمی تا زرد مشاهده شد. در بررسی میکروسکوپی از گره لنفی گردنی کانونهای نامنظمی از نواحی نکروتیک در داخل ساختمان گره لنفی قابل رویت بود. بقایای هسته ای در داخل کانونهای نکروتیک مشاهده شد ولی سلولهای نوتروفیل قابل رویت نبود. تجمع سلولهای هیستوسیتوسی در اطراف کانونهای

است (۱۶-۱۳). همچنین برخی از بیماریه‌ها مثل توکسوپلاسموز و یرسینیاریا به عنوان عوامل مستعد کننده به این بیماری ذکر نمودند (۱۹-۱۷). در تعدادی از مطالعات موارد کمی از بیماران را که به لوپوس اریتماتوسیسستمیک (SLE) همزمان یا بعد از آن مبتلا شدند گزارش نمودند و فکر می‌کنند که شاید مکانیسم اتوایمیون در بیماری کیکوچی مطرح باشد (۱۹، ۲۰، ۲۱). در ۳۰٪ موارد بیماری کیکوچی با لنفوم بدخیم اشتباه میشود که از روی هیستوپاتولوژی و سلولهای ایمنوبلاست تا حدودی قابل افتراق می‌باشد ولی بیماران با تشخیص کیکوچی باید حتی تحت نظر و پیگیری قرار گیرند زیرا در تشخیص افتراقی بیماری کیکوچی بیماریهای از جمله کاوازاکی، هوچکین، لنفوما، یرسینیوز، بیماری خراش گربه (Cat scratch)، توکسوپلاسموز، منونوکلئوز عفونی، کارسینوم متاستاتیک قرار می‌گیرند که با آزمایشات و بیوپسی و سرولوژی قابل افتراق می‌باشند (۲۱، ۲۰، ۲۲).

همچنین بیماری کیکوچی در ۴ بیمار با عفونت HIV گزارش شده است (۲۲). در بیوپسی غدد لنفاوی در بیماری Kikuchi's نواحی نکروتیک توسط سلولهای لنفوسیتی و هیستوسیتی احاطه شده اند و در نواحی نکروزه بقایای هسته ای مشاهده می‌گردند ولی سلولهای نوتروفیلی قابل رویت نمی‌باشند، نمای میکروسکوپی مشابه ای در SLE نیز مشاهده می‌گردد ولی در SLE انفیلتراسیون سلولهای پلاسموسل بارزتر می‌باشد و اجسام هماتو کسلیین نیز ممکن است رویت گردد (۲۳). در بیوپسی غدد لنفاوی بیماری کیکوچی سلولهای پلاسموسل بندرت دیده می‌شوند اگر چه سلولهای مونوسیتی پلاسموسل مانند ممکن است مشاهده شوند و در صورتی که بصورت منتشر در ساختمان گره لنفی پراکنده شوند ممکن است نمای میکروسکوپی لنفومهای بدخیم را تقلید نمایند و مهمترین تشخیص افتراقی بیماری کیکوچی لنفومهای بدخیم می‌باشند که با نواحی ثانویه نکروزه نمایان می‌شود (۲۴). در نتیجه بیماری کیکوچی اگر چه نادر می‌باشد ولی در برخورد با هر بیمار با لنفادنوپاتی یک طرفه گردن که بیشتر از سه هفته طول بکشد خصوصاً در خانم‌ها و همراه با لنفوسیتوز آتی پیک به غیر از منونوکلئوز عفونی و لنفوم وعلل دیگر لنفوسیتوز آتی پیک باید به فکر بیماری کیکوچی باشیم و حتماً بیوپسی لنف نود انجام شود.

در تاریخ ۷۹/۱۱/۱۸ بیمار با حال عمومی خوب بدون تب مرخص شد. در آزمایشات ۷۹/۱۱/۲۳ که به طور سرپائی انجام شد،  $ESR = 33$  در ساعت اول و تستهای کبدی، LDH طبیعی و CRP منفی بودند. در شمارش گلبولهای خون هموگلوبین ۱۱/۸ گرم در دسی لیتر و شمارش لکوسیت  $6680/mm^3$  با پلی مرفونوکلتر ۴۲/۹٪، لنفوسیت ۳۹/۸٪ و ائوزینوفیل ۱۶٪، بدون لنفوسیت آتی پیک گزارش شد.

بیمار مدت ۶ ماه تحت نظر بود و به صورت سرپائی مراجعه می‌کرد در تمام مدت شش ماه تب نداشت و حال عمومی کاملاً خوب بود و آزمایشات شمارش گلبولهای خون و ESR طبیعی بودند و همچنین در پیگیری بیمار ۱۲ ماه بعد حال عمومی خوب داشت بیماری عود نکرده بود و آزمایشات شمارش گلبولهای خون و ESR طبیعی بودند.

#### بحث:

بیمار مورد بحث در اولین مراجعه با تشخیص تب تیفوئید یا منونو کلئوز عفونی بستری شد که با توجه به آزمایشات لنفوسیتوز آتی پیک بالا، لنفوسیتوز، ESR بالا و لنفادنوپاتی یک طرفه گردن، گلو درد و تب، با تشخیص منونوکلئوز عفونی مرخص شد ولی در مراجعه دوم که حدود یکماه بعد از مراجعه اول بود با سردرد، استفراغ، تب بالا و لنف نود گردنی که بزرگتر شده بود، بستری شد که با توجه به دوره طولانی بیش از سه هفته با تشخیص سل خارج ریوی (لنفادنیت سلی گردن) یا لنفوم مورد بررسی قرار گرفت که یک روز بعد از عمل جراحی تب بیمار قطع شد که علت قطع شدن تب به خاطر دوره بیماری کیکوچی است که طول بیماری ۱ تا ۲ ماه می‌باشد و خودبخود بهبود می‌یابد. بیماری کیکوچی از کشورهای مختلف به صورت گزارش موارد از آمریکا، اسپانیا، اسکانداوناوی و کشورهای آسیایی خصوصاً ژاپن گزارش شده است (۱۲-۸). علت بیماری هنوز مشخص نشده است ولی بعضی ویروسها مثل ابشتین بار ویروس (E.B.V)، هرپس ویروس انسانی تیپ ۶ (HHV<sub>6</sub>) و پارو ویروس B<sub>19</sub> را دخیل می‌دانند و ویروسهای دیگر مثل سیتومگال ویروس (CMV)، هرپس سیمپلکس ویروس، هرپس ویروس انسانی تیپ ۸ و آدنوویروسها را حدس می‌زنند که باعث این بیماری می‌شود ولی تا بحال اطلاعات دقیقی بدست نیامده

## منابع :

- lymphadenitis. *Neth J Med* 1997 Apr; 50(4) : 170-3 .
13. Huh J, Chi HS , Kim SS , Gong G . A study of the viral etiology of histiocytic necrotizing lymphadenitis (kikuchi-fujimoto disease). *J Korean Med Sci* 1998 Feb; 13(1): 27-30.
  14. Atarashi K, Yoshimura N, Nodera H. Recurrent histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease) in an human T lymphotropic virus type I carrier. *Intern Med* 1996 Oct; 35(10): 821-5.
  15. Yufu Y, Matsumoto M, Miyamura T. Parvovirus B<sub>19</sub> associated haemophagocytic syndrome with lymphadenopathy resembling histiocytic necrotizing lymphadenitis (kikuchi's disease). *Br J Haematol* 1997 Mar ; 96(4) : 868-71.
  16. Yen A, Fearneyhough P, Raimer SS, Hudnall SD. EBV- associated Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis with cutaneous manifestations. *J AM Acad Dermatol* 1997 Feb; 36(2pt2) : 342-6.
  17. Soda G, Bosco D, Baiocchini A, Melis M. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease). *Pathologica* 1996 Jun; 88(3) : 192-5.
  18. Lima M, silvestre F, Correia J. Kikuchi's disease: A case report with emphasis on flow cytometric studies. *Sanger Barc* 1996 Oct ; 41 (5): 383-6.
  19. Bousquet E, Tubery M , Brousset P. Kikuchi's syndrome, Hashimoto thyroiditis and lupus serology . A propos of case *Rev Med Interne* 1996;17(10):836-8.
  20. Radhi JM, Skinnider L, Mcfadden A. Kikuchi's lymphadenitis and carcinoma of the stomach. *J Clin Pathol* 1997 Jun ; 50(6):530-1.
  21. Zabaleta M, Molla FJ, Martinez MI. Kikuchi's disease. *Acta otorhinolaringol Esp* 1997May; 48(4): 322-4.
  22. Cossu A, Lissia A, Cossu S. Kikuchi's disease and proteinaceous lymphadenopathy in 4 patients with HIV infection. *Pathologica* 1998 Feb; 90(1):20-6.
  23. James OD, MC Gee, Peter G.
  1. Kikuchi M. Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytosis. *Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi*, 1972; 35: 379-380.
  2. Mandell GL, Douglas, Bennett JE. Principles and practice of infectious diseases. 5th ed .New York: Churchill Livingston, 2000: 1066-1075.
  3. Fujimoto Y, Kozima Y, Yamaguchi K. Cervical subacute necrotizing lymphadenitis. A new clinico pathological Entity *Naika* 1972 ; 20: 920-927.
  4. Tsang WYW, Chan JKG, Ng CS. Kikuchi's lymphadenitis: A morphologic analysis of 75 cases with special reference to unusual features. *Am J Surg Pathol* 1994; 18 : 219.
  5. Dorfman RF. Histiocytic necrotizing lymphadenitis of Kikuchi & Fujimoto. *Arch Pathol Lab Med* 1987 ; 111:1026.
  6. Norris AH. Kikuchi-Fujimoto disease. A benign cause of fever and lymphadenopathy. *AM J Med* 1996 ; 171 : 401- 405.
  7. Tsany WYW, Chan JKG. Fine needle aspiration cytologic diagnosis of kikuchi's lymphadenitis. A report of 27 cases. *AM J Clin Pathol* 1994;102 : 454 .
  8. Biasi D, Caramaschi P , carletto A. Three clinical reports of kikuchi's lymphadenitis combined with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 1996 Jan ; 15(1) : 81-3.
  9. Bequingnon A , Moreau S, Goullet de Ruy M . A case of kikuchi's disease .Review of the literature : *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1996; 113(4) : 233-6.
  10. Santa -Cruz S , Munoz A , Blanco P. Kikuchi's disease of the neck. Report of the two cases. *Acta Otorhinolaringol ESP* 1996 Sep-Oct ; 47(5) : 414-6.
  11. Moraes MF , Grace JP , Araujo C. Kikuchi's disease a rare cause of fever , lymphadenopathies and polyarthritis. *Acta Med Port* 1997Jan; 10(1) : 103-6.
  12. Veth G , Seldenrijk CA, de Maat CE. Kikuchi's histiocytic necrotizing

Oxford textbook of pathology.  
New York: Oxford university, 1992:  
1764.

24. Rosal J. Ackerman surgical  
pathology. 8th ed. St. Louis: Mosby,  
1996:1676.