

## گزارش دو مورد بیماری لنف آدنیت نکروزانت هیستوسیتیک (Kikuchi-Fujimoto)

دکتر مجید شربتداران\*<sup>۱</sup>، دکتر شهریار شفایی<sup>۲</sup>، دکتر غلامرضا جغتایی<sup>۳</sup>

### چکیده

بیماری kikuchi - Fujimoto یک لنف آدنیت نکروزانت خوش خیم با سیر خودمحدود شونده می باشد که در خانم های جوان با علائم تب و لنف آدنوپاتی گردنی و افزایش سدیمانتاسیون و ایجاد لکوپنی در خون محیطی تظاهر می کند. در این گزارش دو بیمار زن معرفی می گردند. بیمار اول خانمی ۳۱ ساله با علائم بالینی تب، بزرگی یک طرفه گره های لنفاوی گردن و کاهش وزن از ۲۰ روز قبل بوده است. از نظر پاراکلینیک  $ESR=50\text{mm/hr}$ ،  $Hb=10\text{gr/dr}$  و شمارش گویچه های سفید برابر  $5300/\mu\text{l}$  بود. برای بیمار اسپیراسیون، بیوپسی مغز استخوان و بیوپسی گره لنفی انجام که تشخیص هیستوپاتولوژی لنف آدنیت نکروزانت (kikuchi) گزارش شد. بیمار دوم خانمی ۳۵ ساله با توده دردناک گردن (پشت عضله استرنوکلوئید ماستوئید) از ۱/۵ ماه قبل همراه با تب و لرز بود. از نظر پاراکلینیک  $ESR=52\text{mm/hr}$ ،  $WBC=5500/\mu\text{l}$  و  $CRP++$  بود. نتیجه بیوپسی از توده گردنی ساختمان عقده لنفی با تشخیص هیستوپاتولوژی لنف آدنیت نکروزانت (بیماری kikuchi) بود. بنابراین بیماری kikuchi را باید به عنوان یکی از تشخیص های افتراقی مهم در بیماران جوان به خصوص خانم ها که با لنف آدنوپاتی گردن و تب (F.u.o) مراجعه می نمایند، در نظر داشت.

واژه های کلیدی: kikuchi - Fujimoto، لنف آدنیت نکروزانت، لنف آدنوپاتی

\* ۱ - متخصص آسیب شناسی و استاد یار دانشگاه علوم پزشکی بابل

نشانی: بابل، بیمارستان شهید یحیی نژاد، بخش آسیب شناسی، تلفن: ۰۶-۲۲۲۳۵۹۴-۱۱۱۱، پست الکترونیک: [sharbatdaran@yahoo.com](mailto:sharbatdaran@yahoo.com)

۲ - متخصص آسیب شناسی و استاد یار دانشگاه علوم پزشکی بابل

۳-رزیدنت آسیب شناسی دانشگاه علوم پزشکی بابل

## مقدمه

kikuchi- Fujimoto یک بیماری خودمحدود شونده با تب و لکوپنی در خانم‌های جوان می‌باشد (۱). به طور تیبیک عقده‌های لنفی گردن را گرفتار می‌کند (۲). لنف آدنوپاتی ژنرالیزه و هیپاتواسپنلومگالی و ابتلا خارج گرهی ناشایع می‌باشد. از نظر آزمایشگاهی معمولاً سرعت رسوب گلوبول‌های قرمز<sup>۱</sup>، افزایش می‌یابد (۳).

گزارش‌های اخیر مؤید وجود ارتباطاتی بین این بیماری و ویروس هرپس انسانی نوع ۸<sup>۲</sup> و EBV<sup>۳</sup> به عنوان یک عامل اتیولوژیک می‌باشد (۲). تشخیص نهایی بر اساس خصوصیات هیستوپاتولوژی گره لنفی می‌باشد (۴و۵).

نکروز کانونی در مناطق کورتیکال و پاراکورتیکال عقده لنفی و کاریورکسی هسته‌ای با ارتشاح مجموعه‌ای از مخلوط سلولی شامل ایمنوبلاست و سلول‌های هیستوسیت همراه می‌باشد. لکوسیت‌های پلی‌نوکلئار و سلول‌های B حضور ندارند. در مراحل اولیه سلول‌های لنفوسیت T سرکوبگر غالب هستند. ضایعات در مراحل مختلف شکل‌گیری دیده می‌شوند و ممکن است با لنفوما و یا دیگر بیماری‌ها اشتباه شوند (۶-۴). بیماری در عرض ۳-۲ ماه به طور خودبه‌خود بهبود می‌یابد و عود شایع نیست.

بنا به دلایل نامشخص بیماری در ژاپن رایج‌تر بوده و اولین بار در آنجا شرح داده شده است (۷).

Kikuchi- Fujimoto یک بیماری آپوپتوتیک است (۳). لنف آدنیت نکروزانت هیستوسیتیک از نظر کلینیکی اغلب با لنفوما اشتباه می‌شود و از نظر هیستوپاتولوژی نیز گاهی افتراق آن از لنفوما بانکروز ثانویه بسیار مشکل است (۸).

## گزارش موارد

**مورد اول:** خانمی ۳۱ ساله بود که با تب بزرگی یک‌طرفه عقده‌های لنفی گردن طرف (راست) و کاهش وزن و مختصر بی‌اشتهایی بود که پس از ۲۰ روز به پزشک مراجعه نمود. در معاینه به جز لنف آدنوپاتی یک‌طرفه گردن نکته مثبت دیگر اعم از بزرگی کبد و طحال نداشت.

از نظر پاراکلینیکی سدیمنتاسیون برابر با ۵۰ mm/hr، هموگلوبین برابر با ۱۱ rg/dl، شمارش گویچه‌های سفید

۵۳۰۰/μl و کشت خون در سه نوبت منفی بود. برای بیمار آسپیراسیون و بیوپسی مغز استخوان انجام شد که جز افزایش مختصر سلولاریتی در سه رده نشانه‌ایی به نفع بدخیمی‌های اولیه و یا ثانویه اعم از متاستازهای کارسینومی و لنفوییدی دیده نشد. عکس قفسه‌صدری طبیعی و آزمون تویرکولین منفی بود.

بیوپسی از عقده لنفی گردن با قطر متوسط ۱/۵ سانتیمتر انجام شد.

در نمای میکروسکوپی طرح اصلی عقده لنفی تا حدودی حفظ شده ولی نکروز فوکال و منتشر با رسوب ذرات کروماتینی و کاریورکسی هسته‌ایی بدون ارتشاح نوتروفیل نمایان بود و ارتشاح سلول‌های هیستوسیت و ایمنوبلاست در حواشی نکروز جلب توجه می‌کرد. نشانه نئوپلاسم و یا آماس اختصاصی دیده نشد.

**مورد دوم:** خانمی ۳۵ ساله با حال عمومی نسبتاً خوب و توده کمی دردناک گردن (پشت عضله استرنوکلوئید ماستوئید چپ) از ۱/۵ ماه قبل همراه با تب و لرز در هنگام مراجعه به پزشک بود.

در معاینه به جز این توده که در گردن لمس می‌شد معاینات دیگر طبیعی بود. بزرگی کبد، طحال و گره‌های لنفاوی سایر نقاط وجود نداشت. از نظر پاراکلینیکی CRP++، WBC=۵۵۰۰/μl، ESR=۵۲mm/hr، کشت خون در سه نوبت و آزمون تویرکولین منفی بود. عکس قفسه‌صدری طبیعی گزارش شد. آسپیراسیون و بیوپسی مغز استخوان انجام شد که فاقد ارتشاح نئوپلاستیک و یا ضایعات گرانولوماتو بود.

بیوپسی از توده پشت عضله استرنوکلوئید ماستوئید انجام و توده‌ای به قطر متوسط ۱/۸ سانتی‌متر خارج شد و در بررسی ریزینی نمای گره لنفی با نکروز وسیع کورتیکال و پاراکورتیکال با واکنشی از سلول‌های هیستوسیتوئید و ایمنوبلاست در حواشی نکروز بدون حضور سلول‌های گرانولوسیت با قطعه‌قطعه شدن هسته‌های سلولی و کاریورکسی وسیع هسته‌ایی مشاهده شد (تصاویر ۱ و ۲). نشانه لنفوما یا متاستاز دیده نشد.

<sup>1</sup> ESR

<sup>2</sup> human herpes virus 8

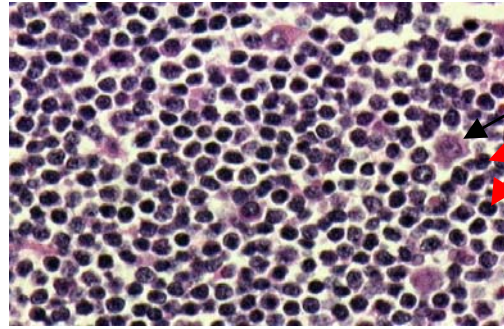
<sup>3</sup> Epstein Barr Virus

کلیدی باید توجه کرد: اول توجه به شرح حال کلینیکی است که معمولاً به صورت لنف آدنوپاتی گردنی ایزوله در یک خانم جوان ظاهر می شود. گرچه در هر سن و در هر جایگاهی از عقده لنفی می توان آنرا سراغ گرفت و در حدود ۲۰ درصد موارد بیماران نیز مرد می باشند. دومین مورد خصوصیت نکرز است که بر خلاف نکرز سلول های نئوپلاستیک در لنفوم، شیخ (ghost) کامل سلول نکروتیک در بیماری لنف آدنیت نکرزانت هیستوسیتیک دیده نمی شود و قطعه های هسته ایی کاربوریوتیک دیده می شود.

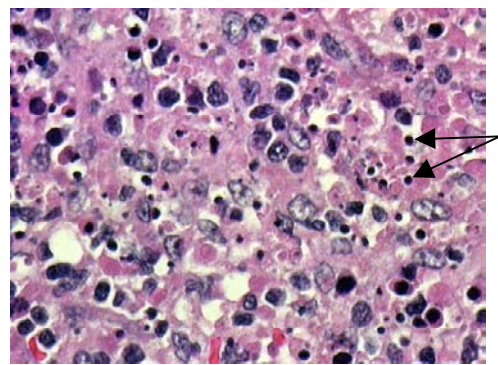
نکته سوم عدم حضور نوتروفیل در کانون های نکرز در بیماری لنف آدنیت نکرزانت هیستوسیتیک است. نکته چهارم وجود بافت لنفوییدی واکنشی در مناطق پاراکورتیکال و پرولیفراسیون ایمنوبلاستیک و هیپرپلازی فولیکولار در جریان هیستوپاتولوژی این بیماری در گره لنفی است که در لنفوما دیده نمی شود و بالاخره از ایمنوفوتوپیینگ می توان استفاده کرد که سلول های درشت در بیماری Kikuchi ماکروفاژ و لنفوسیت T هستند ولی در اکثر لنفوم ها از نوع لنفوسیت B می باشد (۱۷).

از نظر کلینیکی بیماران مورد بحث ما هر دو خانم های جوانی بودند که با لنف آدنوپاتی گردنی مراجعه کرده اند. افزایش سدیماناسیون و دیگر علائم بالینی همراه تا حد زیادی با شکل کلاسیک بیماری تطابق داشت. لکوپنی که معمولاً در این بیماری دیده می شود در هیچ کدام از دو بیمار ما دیده نشد. از نظر هیستوپاتولوژی ضایعات در هر دو بیمار در عقده های لنفی با شکل کلاسیک ابتلاء گره لنفی تطابق داشت. نکرز به طور کانونی و منتشر در مناطق کورتیکال و پاراکورتیکال با واکنشی از سلول های هیستوسیت و ایمنوبلاست همراه بود. کاربوریوتی و قطعه قطعه شدن هسته ها و به جاماندن غبار هسته ایی واضح و چشمگیر بود. در حالی که حضوری از سلول های پلینوکلتر به چشم نمی خورد که در غیر این صورت می باید به انفارکتوس عقده لنفی فکر کرد که در ابتلاء لنفوما عقده لنفی رخ می دهد.

ضایعات گرانولوماتو و ارتشاح نئوپلاستیک یا متاستاتیک مشاهده نشد. بنابراین در خانم های جوانی که با علائم تب و لنف آدنوپاتی گردنی مراجعه می نمایند، بایستی بیماری لنف آدنیت نکرزانت هیستوسیتیک را در تشخیص افتراقی نئوپلاسم های اولیه و ثانویه گره لنفی، بیماری های عفونی و بیماری های نسج همبند گنجانند.



تصویر ۱: به سلول های هیستوسیتوئید ( ← )  
و ایمنوبلاست ( ← ) توجه شود.



تصویر ۲: به نکرز بدون حضور گرانولوسیت با قطعه قطعه شدن  
هسته های سلولی و کاربوریوتی وسیع هسته ای توجه شود.

### بحث

Kikuchi اساساً یک لنف آدنیت نکرزانت می باشد که فاقد ارتشاح نوتروفیلیک است (۹ و ۱۰). مواردی به صورت لنف آدنوپاتی ایزوله نکرزانت در رتروپروتئین و مدیاستن گزارش شده است (۱۱ و ۱۲). ولی بیماران مورد بحث هر دو لنف آدنوپاتی گردنی داشتند.

کاربوریوتی سلول های نکروتیک بارز است و معمولاً در مناطق پاراکورتیکال عقده لنفی دیده می شود. مناطق دیگر عقده لنفی نیز می تواند گرفتار شود. سلول های پرولیفره اغلب هیستوسیت و ایمنوبلاست هستند. سلول های مراکز ژرمینال دست نخورده اند. وجود ساختمان های توبولورتیکولر در سلول های ارتشاح یافته در میکروسکوپی الکترونی تداعی کننده لنف آدنیت هیپرایمون مشابه با SLE می باشد (۱۳). همراهی با بیماری SLE و یا تظاهر کامل لوپوس ممکن است دیده شود (۱۴). همراهی با بیماری Still، پرسینا و توکسوپلاسموزیس گزارش شده است (۱۵ و ۱۶).

بیماری خود محدود شونده است و به طور متوسط ۴ ماه طول می کشد و عود نیز ممکن است دیده شود. در تشخیص لنف آدنیت نکرزانت هیستوسیتیک به چند نکته اصلی و

## تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله بدین وسیله از پرسنل بخش آسیب شناسی

## منابع

- 1) Chang KL, Arber DA, Weiss LM. Lymph Nodes. In: Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM: Modern Surgical Pathology. First Ed. Philadelphia: Saunders Company. 2003; PP: 1502-1504.
- 2) Mills SE, Sternberg S. Diagnostic Surgical Pathology. Fourth Edition. Lipincott Williams and Wilkins. 2004; P :785
- 3) Turner RR, Martin J, Dorfman RF. Necrotizing lymphadenitis. A study of 30 cases. Am J Surg Pathol. 1983;7(2):115-23.
- 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) Tsang WY, Chan JK, Ng CS. Kikuchi's lymphadenitis. A morphologic analysis of 75 cases with special reference to unusual features. Am J Surg Pathol. 1994;18(3):219-31.
- 6) Chamulak GA, Brynes RK, Nathwani BN. Kikuchi-Fujimoto disease mimicking malignant lymphoma. Am J Surg Pathol. 1990;14(6):514-23.
- 7) Kikuchi M, Takeshita M, Eimoto T. Histiocytic Necrotizing lymphadenitis clinicopathologic and HLA Typing study in: Hanaoka M, Kadin ME, Mikata A, Watanabe S. Lymphoid Malignancy Immunocytology and cytogenetics. Second edition. New York. field and wood medical publishers inc. 1990; PP 251-257.
- 8) Turner RR, Martin J, Dorfman RF. Necrotizing lymphadenitis: a study of 30 cases. Am J Surg Pathol. 1983; 7(2): 115-23.
- 9) Yoshino T, Mannami T, Ichimura K, Takenaka K, Nose S, Yamadori I, Akagi T. Two cases of histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto's disease) following diffuse large B-cell lymphoma. Hum Pathol. 2000;31(10):1328-31.
- 10) Dorfman RF, Berry GJ. Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis: an analysis of 108 cases with emphasis on differential diagnosis. Semin Diagn Pathol. 1988;5(4):329-45.
- 11) Ruduki C, Kessler E, Zarfán M, Turan H, Bar-Ziv Y, Zahari I, Kikuchi NL: a case of Fuo and splenomegaly. Acta Haematol. 1988; 79:99-102.
- 12) Pear LD, Strauchen JA. Kikuchi disease as a cause of Fuo. Nengl J Med. 1989; 320: 1147-8.
- 13) Imamurla M, Ueno H, Marsumura A. A structural study of subacute Necrotizing lymphadenitis Am J Path. 1982; 107: 292-9
- 14) Litwin MD, kik khan B, Handerson DRF, milazo s c. Histiocytic necrotizing lymphadenitis in SLE. Ann Rheum Dis. 1992; 6:8095-7.
- 15) Ohta A, Matsumoto Y, Onta T, Kaneoka H, Yamaguchi M. Still disease associated with Necrotizing lymphadenitis (kikuchi disease): report of 3 cases. J Rheum. 1988; 15:981-2
- 16) Libetaros C. Two more cases of still disease and kikuchi. J Rheum. 1990; 7: 4.
- 17) Weiss LM, Chang KL, Arber DA. Lymph Node in: Weidner N: The Difficult Diagnosis in surgical pathology. 1st Ed. Philadelphia: WB.Saunders. 1996; PP: 832-833.

بیمارستان شهید یحیی نژاد تقدیر و تشکر می نمایند..