مجلـــه علمـــی پـژوهشـی دانشگـاه علـــوم پزشکـی اردبیـــل

دوره هفتـم، شمـاره دوم، تابستان ۱۳۸۶، صفحـات ۱۲۳ تا ۱۲۶

گزارش یک مورد بیماری کیکوچی- فوجی موتو

دکتر آفاق امیرآبی

استادیار پاتولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی اردبیل **E-mail:** afag.amirabi@gmail.com

چکیده

بیماری کیکوچی یک بیماری التهابی خوش خیم وخودمحدود شونده است که اولین بار در ژاپن گزارش گردید. ابتلا به بیماری بطور شایع تر در زنان و در دهه سوم زندگی و معمولا بصورت آدنوپاتی منفرد و پایدار گردنی بروز می کند. عود در 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 لنفوسیت 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 گردن، تشخیص بیماری کیکوچی مسجل گردید.

واژه های کلیدی : بیماری کیکوچی – فوجی موتو، لنف آدنوپاتی

دریافت: ۸۵/٤/۲۱ **پذیرش:** ۸۵/۱۰/٤

مقدمه

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 حاد و نکروزان گردنی نام نهادند. پس از آن توجه زیادی به این بیماری خوش خیم شد و به اسامی مختلفی از قبیل لنفادنیت نکروزان هیستیوسیتیک (HNL)[1]، بیماری کیکوچی، بیماری کیکوچی-فوجی موتو (KFD)[2] معروف شد [۳-۱]. متعاقب گزارش اولین مورد بیماری در ژاپن، پیلری 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[٥،٤]. بیماری کیکوچی-فوجی موتو معمولا بصورت آدنوپاتی منفرد و پایدار، و اغلب در ناحیه گردن تظاهر 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 غیره، آدنوپاتی های متعدد و یا منتشر ایجاد نماید[۱]. بیماری لو پوس نیز متعاقب آن گزارش شده است [۹-۷]. تب در ۵۰-۳۳ درصد بیماران گزارش شده است [۱۰،۱]. سایر علایم بیماری عبارتند از: اسهال، تب و لرز، تعریق، تهوع، استفراغ، درد سینه، درد شکم [۱]، سوزش گلو، کاهش وزن، میالژی، آرترالژی [۱۱]. بزرگی طحال و کبد در مواردی [۱۱،۱۰،۱]. لکوپنی در ٤۳-۲۵ درصد [۱۰،٤]، لکوسیتوز در ۵-۲/۹٪ [۱۰،٤] و لنفوسیتوز آتی پیک در ۲۵٪ موارد [٤] گزارش شده است. فاصله زمانی از شروع علا یم تا تشخیص بیماری از ۱ تا ۲٤ ماه متغیر است [۱]. بیماری معمولا در عرض ۱ تا ۳ ماه بهبود می یابد. عود و مرگ نادر است [۱۱]. سرعت سدیمانتاسیون 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 هیستیوسیت ها ی آتی پیک ممکن است تشخیص را مشکل تر سازد، ولی جمعیت یکدست سلولی در لنفوم های بدخیم با درجه بدخیمی بالا مثل لنفوم

[1] Histolytic Necrotizing Lymphadenitis
[2] Kyasanur Forest Disease

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-12-03]

بورکیت هرگز در این بیماری مشاهده نمی گردد. وجه افتراق از لنفوم بدخیم بر اساس افاسمان نسبی ساختمان غدد لنفاوی، ضایعات پاراکورتیکال و موضعی، سینوس های دست نخورده، دبری های کاریورکتیک فاقد نوتروفیل، وجود هیستیوسیت های راکتیو، و فقدان منظره آسمان پرستاره و اندکس میتوزی پایین است [۱٤،۱۲،۱]. بیماری کاوازاکی، لنفوم هوجکین، کارسینوم متاستاتیک و انفارکتوس غدد لنفاوی در تشخیص افتراقی با ا ین بیماری قرار دارند [۱۱،۱].

رنگ آمیزی های اختصاصی از قبیل رنگ آمیزی گرم ، گیمسا، ذیل-نلسن و وارتین استاری در این بیماری منفی می باشند. بیماری کیکوچی را باید در تشخیص افتراقی هربیماری با تب طول کشیده و لنفادنوپاتی گردنی در نظر داشت. در مناطقی که شیوع سل بالاست، افتراق از سل لازم است [۱۵،۱]. یرسینیوز، بیماری خراش گربه، لنفادنیت توکسوپلاسما، و منونوکلئوز عفونی نیز در تشخیص افتراقی مطرح می باشند[۱۱،۱].

شرح حال بیمار

بیمار مورد بررسی خانم ۲۲ ساله ای است که با راش های جلدی، آدنوپاتی های متعدد در ناحیه گردن، زیربغل و کشاله ران از یک ماه قبل مراجعه نموده است. در اسمیر خون محیطی لکوسیتوز متوسط در حدود ۱۵۰۰۰ در هر میکرولیتر خون با ۲۵٪ لنفوسیت های آتی پیک مشاهده گردید. سرعت سدیمانتاسیون گلبول های قرمز ۲۱ بوده و تست آنتی بادی هتروفیل و بررسی های سرولوژیک از لحاظ توکسوپلاسموز، مونونوکلئوز عفونی و سل منفی می باشند. سرم بیماز از لحاظ حضور آنتی بادی بر علیه DNA[1] دو رشته ای نیز منفی می باشد. چهل روز بعد، از غده لنفی گردن بیوپسی بعمل آمد. در بررسی ماکروسکپی غده لنفی به رنگ کرم- خاکستری، و به ابعاد ۱/۵*۱*۰/٤ سانتی متر بود در سطح برش قوام غده لنفی در بعضی نواحی نرم و شکننده بود. در بررسی ریزبینی با درشت نمایی کوچک افاسمان نسبی ساختمان غدد لنفاوی، ارتشاح های لکه ای و رنگ پریده، متعدد و بعضا بهم پیوسته و وسیع در نواحی کورتکس و پاراکورتکس مشاهده می گردید، که در بررسی با درشت نمایی بزرگتر از تجمع هیستیوسیت ها (ماکروفاژها) و ایمنوبلاست ها و منوسیت های پلاسماسیتوئید تشکیل یافته اند. لنفوسیت های کوچک به تعداد کمتر در ضایعات مشاهده می گردند. در مرکز ضایعات نکروز انعقادی وسیع حاوی دبری های سلولی و عاری از ارتشاح نوتروفیلی و ائوزینوفیلی مشاهده می گردد در بررسی مارکرهای سلول های T، CD68 و MPOمثبت بودندو در نهایت بیماری کیکوچی تشخیص داده شد وبیمار پس از سه ماه کاملا بهبود یافت.

بحث

بیماری کیکوچی- فوجی موتو انتشاری جهانی داشته و بطور شایع در ژاپن و برخی کشورهای آسیایی دیده می شود [۶،۱]. 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 [۳،۱]. نسبت ابتلا زن به مرد ۱: ٤-۱/۱ می باشد [۱٤،۱۳،۱]. علت بیماری قطعاً مشخص نیست، علل عفونی و خود ایمنی برای بیماری پیشنهاد شده اند. در بین علل عفونی ویروس EBV[2]، ویروس هرپس انسانی تیپ ۶ [۱۹-۱۵] و پارووویروس B 19 [۲۰،۱۵] مطرح می باشند. 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[3]، EBV و هرپس تیپ ۱و۲ منفی بود. سایر عوامل عفونی پیشنهادی شامل عفونت با سیتومگالوویروس، ویروس هرپس انسانی تیپ ۶ و ۸، آدنوویروس، یرسینیا و توکسوپلاسما می باشند [۱۸]. تصور می شود منوسیت های پلاسماسیتوئید در آسیب شناسی بیماری نقش داشته باشند[۲۱]. ایمنوبلاست ها به تعداد متغیر و اغلب با خصوصیات هسته ای آتی پیک به صورت توده ها یا صفحاتی دیده می شوند [۱٤]. آنها مانند لنفوسیت های

[1] Deoxyribo Nucleic Acid

[2] Epstein Barr Virus

[3] Cyto Megalo Virus

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-12-03]

کوچک در داخل نواحی نکروتیک، فنوتیپ سلول T را دارند [۲۰،۱٤]. سلول های CD8 مثبت با افزایش طول مدت بیماری ، افزایش می یابند[۲۲، ۱۳]. یک مکانیسم پیشنهادی برای تخریب سلولی وابسته به آنتی بادی،آپوپتوز سیتولیتیک و ابسته به سلول T می باشد [۱۸]. لنفوسیت های۱-TIA مثبت (پروتئین گرانول سیتولیتیک) در مناطق نکروتیک و در سلول های آپوپتوتیک فراوان بوده، ولی در مناطق سالم بندرت یافت می شوند. BCL2 وP53 نقش مهمی ندارند[۱۸]. قطر غدد 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 [۲۳،۱٤]. 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 بعضا بهم پیوسته مشاهده می شود. وسعت گرفتاری غدد لنفاوی متغیر بوده و معمولا ۵۰٪ و یا بیشتر است. در مورد معرفی شده در این مقاله منطقه گرفتار حدود ۶۰٪ غده را تشکیل می دهد[۱٤]. ضایعات از سلول های هیستیوسیت، لنفوسیت های کوچک، تعدادی ایمنوبلاست با دبری های ائوزینوفیل و دبری های کاریورکتیک بازوفیل تشکیل یافته اند. هیستیوسیت ها اکثریت جمعیت سلولی را تشکیل داده و ممکن است فاگوسیتیک یا غیر فاگوسیتیک باشند. هیستیوسیت هایی با هسته های نامنظم مرکزی و نیز انواع کف آلود و نگین انگشتری نیز توصیف شده اند [۱٤] و فرم اخیر از لحاظ افتراق با کارسینوم متاستاتیک معده از نوع نگین انگشتری و نیز نوعی از لنفوم بدخیم با مورفولوژی مشابه حائز اهمیت است [۲۳،۶]. یک جزءِ کاراکتریستیک ضایعه، منوسیت های پلاسماسیتوئید هستند که اندازه متوسط با هسته گرد و کناری، هستک غیر واضح و سیتوپلاسم متوسط و آمفوفیل دارند[۱٤]. ضایعات بزرگتر ممکن است سه لایه مشخص بصورت یک ناحیه مرکزی با نکروز انعقادی و دبری های کاریورکتیک [۱٤،۱]، ناحیه میانی با ایمنوبلاست ها، منوسیت های پلاسماسیتوئید، هیستیوسیت ها و دبری ها، و یک ناحیه محیطی متشکل از لنفوسیت ها، ایمنوبلاست ها و تعداد کمی هیستیوسیت ایجاد نمایند[۱٤]. 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/ماکروفاژ، مارکرهایی از قبیل CD38 (در پلاسماسل، تیموسیت و لنفوسیت های فعال شده)،LN1 (در سلول های مرکز فولیکولی و سلول های اریتروئید)، و CD4 را بروز می دهند[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[1] و همکاران آنرا بنام لنفادنیت نکروزان هیستیوسیتی بدون ارتشاح نوتروفیلی نامیده اند [۱۰]. ممکن است هیپرپلازی فولیکولی دیده شود[۲۱]. اکثر هیستیوسیت ها برای مارکرهای CD68 و MPO مثبت می باشند و آنتی ژن های مربوط به لنفوسیت های T بطور قوی و کانونی مثبت می شوند. مارکرهای مربوط به لنفوسیت های B یعنی CD20 و مارکرهای سلول های کشنده طبیعی (CD57) کمتر دیده شد. بنابراین ایمنو هیستوشیمی در بررسی و تشخیص بیماری نقش بسیار مهمی دارد [۲٤]. 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 بهبود بیماری کیکوچی-فوجی موتو تشخیص داده شد [۲۷-۲۵].

بیماری کیکوچی- فوجی موتو یک بیماری خود محدود شونده است که نیاز به درمان خاصی ندارد[۲۸] و بخاطر احتمال وجود ۳٪ عود[۱٤،۱۳] پی گیری بیماران الزامی است و ضمنا ممکن است پیش درآمدی برای بیماری لوپوس سیستمیک اریتماتو باشد.

نتیجه گیری

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

[1] Pileri

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-12-03]

از بیماری های عفونی از قبیل سل و بیماری های بدخیم مانند لنفوم بدخیم با نکروز وسیع قابل اشتباه می باشد و چون نیاز به درمان خاصی ندارد، افتراق آن از موارد ذکر شده اهمیت خاصی دارد. ایمیون هیستوشیمی و رنگ آمیزی های اختصاصی اهمیت و جایگاه خاصی در تشخیص صحیح این بیماری دارند.

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 witth 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 maligmnant 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 & immunohitochemistry & 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.

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-12-03]