

Νόσος Kikuchi-Fujimoto (ιστιοκυτταρική νεκρωτική λεμφαδενίτιδα)

Π. Κουταλάς,¹ Σ. Μπεθάνης,¹
Α. Γιαννόπουλος,¹ Δ. Ροντογιάννη²

¹Παθολογικό Τμήμα, ΠΓΝΑ «Ποικιλιακή Αθηνών»,
²Παθολογοανατομικό Τμήμα, ΠΓΝΑ «Ευαγγελισμός»,
Αθήνα

Kikuchi-Fujimoto disease
(histiocytic necrotizing lymphadenitis)

Abstract at the end of the article

Key words: Αποπτωτική λεμφαδενίτιδα, Ιστιοκυτταρική νεκρωτική λεμφαδενίτιδα, Νόσος Kikuchi-Fujimoto, Τραχηλική λεμφαδενοπάθεια

Η νόσος των Kikuchi και Fujimoto (NKF) ή ιστιοκυτταρική νεκρωτική λεμφαδενίτιδα συνιστά στο σύνολό της μια καλοήγη αυτοπεριοριζόμενη κατάσταση, άγνωστης μέχρι στιγμής αιτιολόγησης, η οποία κατά κανόνα εμφανίζεται σε νεαρά άτομα και κατά προτίμηση σε νεαρές γυναίκες, εκδηλούμενη πρωτίστως με διόγκωση των τραχηλικών λεμφαδένων (συνήθως ετερόπλευρα). Η διάγνωση τίθεται μόνο με ιστολογική εξέταση του λεμφαδένα.

Το νόσημα αυτό θα πρέπει να προστεθεί στη διαφορετική διάγνωση των τραχηλικών, κυρίως, λεμφαδενοπαθειών (ιογενείς, μικροβιακές και πρωτοζωικές λοιμώξεις, νοσήματα κολλαγονικού ιστού, λεμφοϋπερπλαστικά και νεοπλασματικά νοσήματα). Πρόκειται για ιδιαίτερη κλινικοπαθολογοανατομική οντότητα, η οποία, μέχρι στιγμής τουλάχιστον, δεν απαιτεί αντιβιοτική αγωγή. Είναι αξιοσημείωτο ότι σε σημαντικό αριθμό περιπτώσεων συσχετίζεται με το λέμφωμα και σε λιγότερες περιπτώσεις με το συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο.

Στην παρούσα εργασία παρουσιάζεται μία περίπτωση νόσου των Kikuchi-Fujimoto σε Έλληνα ασθενή και γίνεται αναφορά στα μέχρι τώρα βιβλιογραφικά δεδομένα.

Υποβλήθηκε 11.11.2004
Εγκρίθηκε 8.2.2005

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Ένας 32χρονος άνδρας ελληνικής καταγωγής εισήχθη στην Παθολογική Κλινική του Νοσοκομείου μας λόγω παρατενόμενου εμπύρετου και ετερόπλευρης τραχηλικής λεμφαδενοπάθειας.

Ο ασθενής ανέφερε καθημερινή πυρετική κίνηση έως 39,5 °C από δεκαπενθήμερου, με συνοδό ετερόπλευρη (αριστερή) τραχηλική διόγκωση και απώλεια βάρους 4 kg στο συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, χωρίς απώλεια της όρεξης. Συμπτωματολογία από το αναπνευστικό σύστημα, νυκτερινοί ιδρώτες, εξάνθημα, κνησμός και αρθραλγίες δεν αναφέρονταν.

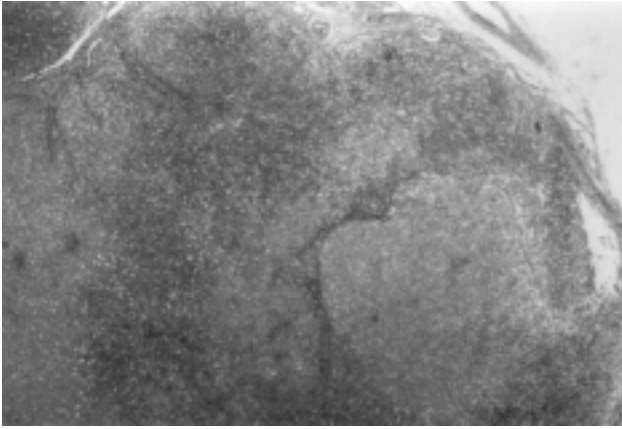
Το κληρονομικό αναμνηστικό του ασθενούς ήταν ελεύθερο ως προς την ύπαρξη παρόμοιων επεισοδίων ή άλλων σοβαρών νοσημάτων.

Από το ατομικό αναμνηστικό δεν αναφερόταν άλλη νοσηλεία σε νοσοκομείο. Μετά από επίσκεψη σε ιδιώτη παθολόγο, ο ασθενής είχε λάβει αγωγή με αμοξικιλίνη-κλαβουλανικό οξύ 625 mg τρεις φορές την ημέρα για 11 ημέρες και στη συνέχεια ταυτόχρονη αγωγή με κλαριθρομυκίνη 500 mg δύο φορές την ημέρα και σιπροφλοξασίνη, στο ίδιο με την κλαριθρομυκίνη δοσολογικό σχήμα, για 2 ημέρες. Ο ασθενής, παρά τη λήψη αντιβιοτικών, δεν παρατήρησε κάποια μεταβολή στην κλινική του κατάσταση (πυρετική κίνηση, λεμφαδενοπάθεια).

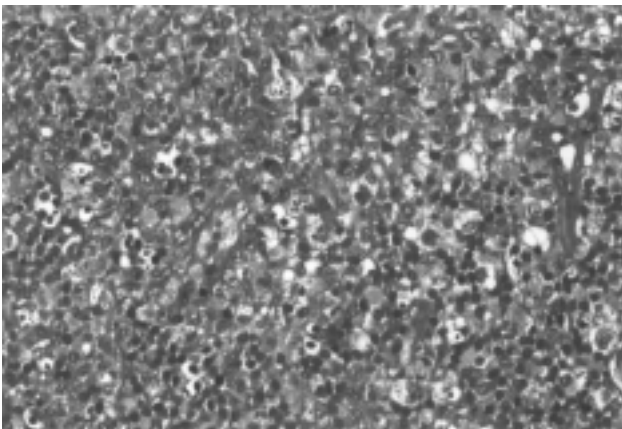
Από την αντικειμενική εξέταση σημειώθηκε ετερόπλευρη (αριστερή) λεμφαδενοπάθεια τραχηλικής χώρας κατά μήκος του στερνοκλειδομαστοειδούς μυός, με παρουσία 3-4 λεμφαδένων μεγίστης διαμέτρου 1-1,5 cm, υπόσκληρης σύστασης, ελαφρώς επώδυνων, χωρίς σημεία φλεγμονής του υπερκείμενου δέρματος. Ο ασθενής εμφάνιζε πυρετό 38,8 °C και ήπια φλεβοκομβική ταχυκαρδία (σφύξεις 89/min, αρτηριακή πίεση 110/70 mmHg).

Η γενική εξέταση αίματος έδειξε ήπια λευκοπενία-ουδετεροπενία (λευκά αιμοσφαίρια 3,16 k/μL, ουδετερόφιλα 52,2%, λεμφοκύτταρα 38,2%, μονοκύτταρα 6,3%, πωσινόφιλα 6,3%, βασεόφιλα 1,0%), με φυσιολογικές τις υπόλοιπες παραμέτρους (αιμοσφαιρίνη 12,8 g/dL, αιματοκρίτης 37%, αιμοπετάλια 170 k/μL). Από το βιοχημικό έλεγχο σημειώθηκαν παθολογικές τιμές των ενζύμων της κίνησης της κρεατίνης (CK, παλαιότερα CPK), της γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH), της αλδολάσης (ALD) και των αμινοτρανσφερασών (ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, AST και αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, ALT), των οποίων οι ακραίες τιμές σημειώθηκαν την 7η ημέρα νοσηλείας και ήταν οι ακόλουθες (μέσα στην παρένθεση καταγράφονται οι φυσιολογικές τιμές): CK 5980 U/L (10-195), LDH 525 IU/L (200-480), ALD 17,9 U/L (<7,6), AST 74 IU/L (<37), ALT 57 IU/L (<40).

Ο υπόλοιπος βιοχημικός έλεγχος ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων: σάκχαρο 102 mg/dL (70-110), ουρία 20 mg/



Εικόνα 1. Εστιακή κατάρρηση λεμφαδενικής αρχιτεκτονικής (αιματοξυλίνη-πασίνη ×50).



Εικόνα 2. Καρδιορρηκτικά σωμάτια εν μέσω πολύμορφου κυτταρικού πληθυσμού (αιματοξυλίνη-πασίνη ×200).

dL (10–50), κρεατινίνη 0,9 mg/dL (0,5–1,5), κάλιο 4,8 mEq/L (3,5–5,5), νάτριο 141 mEq/L (135–155), ασβέστιο 8,2 mg/L (8,1–10,4), χλώριο 109 mmol/L (98–115), γ-γλουταμυλική τρανσπεπτιδάση (γ-GT) 19 U/L (11–45), αλκαλική φωσφατάση 75 U/L (40–130), ολική χολερυθρίνη 0,12 mg/dL (0–0,25), ολικά λευκώματα 7,2 g/dL (6,2–8,2), λευκωματίνη 4,7 g/dL (3,5–5,5), ουρικό οξύ 5,3 mg/dL (3–7).

Ο χρόνος προθρομβίνης (13,4/10,85 sec, INR 1,25) ήταν φυσιολογικός. Ο ασθενής εμφάνισε επίσης αυξημένες τιμές ταχύτητας καθίζησης ερυθρών (77 mm/1h ώρα, φυσιολογικές τιμές, ΦΤ <10), C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (6,51 mg/dL, ΦΤ <0,8) και ινωδογόνου (597 mg/dL, ΦΤ 200–400 mg/dL).

Η γενική εξέταση ούρων ήταν φυσιολογική, ενώ η κρεατινίνη ούρων 24ώρου ελαφρώς αυξημένη (191 mg/24ωρο, ΦΤ <150).

Η ηλεκτροφόρηση των λευκωμάτων του ασθενούς έδωσε τα παρακάτω αποτελέσματα: Λευκωματίνη 64,3% (52–68), α₁-σφαιρίνες 3,6% (2–5), α₂-σφαιρίνες 6,6% (6,6–13,5), β-σφαιρί-

νες 10,3% (8,5–14,5), γ-σφαιρίνες 15,2% (11–21). Ο ποσοτικός προσδιορισμός των ανοσοσφαιρινών του ασθενούς ήταν επίσης εντός των φυσιολογικών ορίων: IgG 1210 mg/dL (750–1560), IgA 315 mg/dL (82–453), IgM 137 mg/dL (46–304), όπως και ο έλεγχος των νεοπλασματικών δεικτών α-εμβρυϊκή πρωτεΐνη 0,6 U/mL (<10), CA-125 19,4 U/mL (<35), CA-15,3 32,8 U/mL (<35), CA-19,9 5 U/mL (<37), CEA 6,1 ng/mL (<10).

Οι επανειλημμένες καλλιέργειες αίματος και ούρων ήταν αρνητικές. Αρνητικές επίσης ήταν η φυματινοαντίδραση Mantoux και οι αντιδράσεις Widal και Wright, καθώς και ο έλεγχος για τοξοπλάσμωση.

Ο ιολογικός έλεγχος για τους ιούς Epstein-Barr, κυτταρομεγαλοϊό, HIV, HCV, HBV ανέδειξε μόνο θετικά αντισώματα IgG για τους ιούς Epstein-Barr και κυτταρομεγαλοϊό (δηλωτικά παλαιάς λοίμωξης του ασθενούς από τους συγκεκριμένους ιούς).

Τέλος, ο έλεγχος για ρευματικά ή αυτοάνοσα νοσήματα (Ra test, ANA, ASMA, αντι-DNA, συμπλήρωμα, αντιθυροειδικά αντισώματα) βρέθηκε ομοίως εντός των φυσιολογικών ορίων.

Η ακτινογραφία θώρακα, το υπερηχογράφημα καρδιάς και το υπερηχογράφημα κοιλίας δεν ανέδειξαν παθολογικά ευρήματα, εκτός από ένα λίθο στον αυχένα της χοληδόχου κύστης. Το υπερηχογράφημα τραχήλου ανέδειξε τραχηλικούς λεμφαδένες τόσο στο πρόσθιο όσο και στο οπίσθιο αριστερό τραχηλικό τρίγωνο.

Προς αποκλεισμό της συμμετοχής και άλλων λεμφαδενικών ομάδων, ο ασθενής υποβλήθηκε σε αξονική τομογραφία θώρακα, άνω και κάτω κοιλίας, όπου δεν σημειώθηκαν ιδιαίτερα παθολογικά ευρήματα.

Κατά την εισαγωγή του, ο ασθενής τέθηκε σε αντιβιοτική αγωγή με δοξυκυκλίνη 100 mg δύο φορές την ημέρα και ροξιθρομυκίνη 150 mg δύο φορές ημερησίως, ενώ δόθηκαν οδηγίες για αποφυγή ενδομυϊκών αντιπυρετικών ενέσεων και περιορισμό της από του στόματος χορηγούμενης αντιπυρετικής αγωγής. Ωστόσο, σε περίπτωση που κρινόταν απολύτως αναγκαίο χορηγούνταν δισκία παρακεταμόλης.

Ο ασθενής συνέχιζε να εμφανίζει υψηλή πυρετική κίνηση έως 40,5 °C σε όλη τη διάρκεια του εικοσιτετραώρου, ενώ κατά τα λοιπά η γενική του κατάσταση ήταν καλή. Έτσι, την 11η ημέρα νοσηλείας του ο ασθενής συναίνεσε στη διενέργεια βιοψίας λεμφαδένα της αριστερής τραχηλικής χώρας, η οποία του είχε προταθεί από την 5η ημέρα νοσηλείας.

Η ιστολογική εξέταση ανέδειξε αλλοιώσεις νεκρωτικής ιστοκυτταρικής λεμφαδενίτιδας τύπου Kikuchi-Fujimoto. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε λεμφαδενικός ιστός με διαταραχή αρχιτεκτονικής λόγω ανάπτυξης ιστοκυτταρικού πληθυσμού και συνοδό παρουσία μικρών λεμφοκυττάρων με πολυάριθμα αποπτωτικά σωμάτια και αποπτωτικού τύπου νέκρωση (εικόνες 1, 2). Οι περιοχές αυτές μεταχωρούσαν χωρίς σαφή όρια στο παρακείμενο λεμφαδενικό παρέγχυμα, όπου συνυπήρχε υπερ-

πλασία της Τ-κυτταρικής περιοχής. Ανοσοφαινοτυπικά, ο ιστοκυτταρικός πληθυσμός εξέφραζε μυελοϊπεροξειδάση και συνυπήρχε με CD4 CD8 μικρά λεμφοκύτταρα, ενώ παρατηρήθηκαν σπάνια CD138 πλασματοκύτταρα. Ανοσοϊστοχημικά, ο καθ' υπεροχή πληθυσμός στην περιοχή της νέκρωσης εμφάνιζε ανοσοφαινότυπο Τ-κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων. Αναλυτικότερα, τα μέσου μεγέθους λεμφοκύτταρα εξέφραζαν T8F1 (υποδοχέα Τ-λεμφοκυττάρου) CD3+ CD8+ με παραγωγή κυτταροτοξικής πρωτεΐνης ΠΙΑ-1 και επιπλέον το κυτταροτοξικό ένζυμο Granzyme b, το οποίο εκφράζεται από ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα.

Με τη μέθοδο του *in situ* υβριδισμού TUNNEL αποκαλύφθηκε η αποπτωτική διεργασία των Τ-λεμφοκυττάρων, εύρημα συμβατό με τον όρο αποπτωτική λεμφαδενίτιδα, ο οποίος χαρακτηρίζει τη λεμφαδενίτιδα Kikuchi.

Έξι ημέρες μετά από τη διενέργεια της βιοψίας ο ασθενής τέθηκε σε ενδοφλέβια αγωγή με πρεδνιζολόνη σε δόση 1 mg/kg βάρους σώματος, με διατήρηση της ίδιας δοσολογίας για 3 ημέρες και με σταδιακή ελάττωση για άλλες 7 ημέρες. Από την επόμενη ημέρα της έναρξης της θεραπείας η θερμοκρασία υποχώρησε σε φυσιολογικά επίπεδα, ενώ σταδιακά σημειώθηκε συρρίκνωση των διογκωμένων λεμφαδένων, τόσο κλινικά όσο και υπερηχοτομογραφικά, σε νέο συγκριτικό υπερηχογράφημα τραχήλου.

Ο ασθενής εξήλθε του Νοσοκομείου την 28η ημέρα νοσηλείας, ελεύθερος συμπτωματολογίας. Από τότε παρακολουθείται στο εξωτερικό ιατρείο της Παθολογικής Κλινικής και περίπου ένα χρόνο μετά βρίσκεται σε άριστη κλινική κατάσταση, με όλους τους αιματολογικούς-βιοχημικούς δείκτες εντός των φυσιολογικών ορίων.

ΣΧΟΛΙΟ

Το 1972, στην Ιαπωνία, οι παθολογοανατόμοι Kikuchi και Fujimoto περιέγραψαν, ανεξάρτητα ο ένας από τον άλλο, ένα καλόηθες αυτοπεριοριζόμενο σύνδρομο νεκρωτικής λεμφαδενοπάθειας με χαρακτηριστική ιστολογική εικόνα.^{1,2} Δέκα χρόνια αργότερα (1982), και προκειμένου να εξεταστεί αν η ΝΚΦ απαντάται και εκτός Ιαπωνίας, ο Kikuchi με τον Ιταλό Pileri³ επανεξέτασαν εξαιρεθέντες λεμφαδένες πασχόντων και διαπίστωσαν παρόμοια εικόνα στη Γερμανία (επρόκειτο για ασθενείς από το Ιράν, τη Νότια Κορέα, την Ιταλία και την Ισπανία). Ακολούθησαν παρόμοιες περιγραφές από τη ΝΑ Ασία, την Αμερική, την Ευρώπη, την Αυστραλία και τη Νέα Ζηλανδία, ώστε σήμερα να θεωρείται νόσος με παγκόσμια κατανομή και αυξημένη συχνότητα στην Ιαπωνία και τη ΝΑ Ασία.⁴ Στην Ελλάδα, τέλος, έχουν ανακοινωθεί ελάχιστες περιπτώσεις αυτής της ιδιόζουσας μορφής λεμφαδενίτιδας.⁵⁻⁷

Το 1983, οι Turner et al περιέγραψαν την παθολογοανατομική εικόνα της ΝΚΦ σε 22 ασθενείς από τις ΗΠΑ.⁸ Έκτοτε, έχουν αναφερθεί σειρές περιπτώσεων στην παθολογοανατομική βιβλιογραφία, οι οποίες περιγράφουν λεπτομερώς τα ιστολογικά ευρήματα και συνοψίζουν την κλινική μορφολογία της νόσου.

Η ακριβής συχνότητα της ΝΚΦ είναι μέχρι στιγμής άγνωστη.

Οι αρχικές ανακοινώσεις σημείωναν μια εντυπωσιακή υπεροχή της νόσου στις γυναίκες –άνω του 80% των περιπτώσεων– αλλά οι μεθύτερες σειρές δείχνουν μικρότερη υπεροχή των γυναικών, κυμαινόμενη από 1,1:1–2,75:1. Το εύρος της ηλικίας είναι μεγάλο (από μηνών έως >80 ετών), ωστόσο η πλειονότητα των ασθενών είναι <35 ετών.⁴

Η πλέον συχνή κλινική εκδήλωση είναι η τραχηλική λεμφαδενοπάθεια, με ευαίσθητους –συνήθως– αδένες κατά την ψηλάφηση, η οποία εμφανίζεται στο 70–98% των πασχόντων.^{3,4,8} Πρέπει πάντως να σημειωθεί ότι έχει παρατηρηθεί προσβολή λεμφαδένων και σε άλλες περιοχές του σώματος (ιδιαίτερα μασχαλιαίων, αλλά και θωρακικών, μεσοθωρακικών, κοιλιακών και πυελικών), ενώ σε ποσοστό 20% ή και μεγαλύτερο των περιπτώσεων η λεμφαδενοπάθεια μπορεί να είναι γενικευμένη.⁴ Οι προσβληθέντες λεμφαδένες είναι κατά κανόνα μέτριοι σε μέγεθος (μικρότεροι των 2,5 cm), μολονότι έχουν παρατηρηθεί και λεμφαδένες μεγέθους 6–7 cm, ιδιαίτερα σε παιδιά. Πυρετός κυμαινόμενος από 37,4–41,0 °C συνιστά αρχικό σύμπτωμα στο 30–50% των περιπτώσεων, ενώ εκδήλωση της νόσου ως πυρετός άγνωστης αιτιολογίας αφορά στο 50% των ασθενών.⁹ Δερματικές εκδηλώσεις εμφανίζονται στο ένα τρίτο των πασχόντων (16–40%) και συνήθως είναι μη ειδικού χαρακτήρα. Λιγότερο συχνές εκδηλώσεις είναι απώλεια βάρους (10%), ρίγος (4%), νυκτερινοί ιδρώτες, συμπτώματα από το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα προσομοιάζοντα με εκείνα του κοινού κρυολογήματος, καθώς και συμπτώματα από το πεπτικό σύστημα (ανορεξία, ναυτία, έμετοι). Σε μερικές περιπτώσεις παρατηρείται σπληνομεγαλία ή και ηπατομεγαλία.^{3,7-9} Σε ελάχιστες περιπτώσεις υπάρχει γενικευμένη προσβολή πολλών οργάνων, που ενδεχομένως να αφορά σε άτομα με άλλοτε άλλου βαθμού δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού τους συστήματος.

Ο χρόνος που απαιτείται, από την έναρξη της συμπτωματολογίας, για την τελική διάγνωση κυμαίνεται από 1–24 μήνες. Αυτόματη υποχώρηση των συμπτωμάτων είναι ο κανόνας, επερχόμενη συνήθως μετά από 1–4 μήνες,^{9,10} αν και σε σπάνιες περιπτώσεις η λεμφαδενο-

πάθεια μπορεί να επιμένει μέχρι και ένα χρόνο μετά από τη διάγνωση.⁸ Έχουν αναφερθεί επεισόδια επανεμφάνισης του νοσήματος σε ένα μικρό ποσοστό (περίπου στο 3%)^{9,11} και μετά από άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα κυμαινόμενο από μήνες μέχρι και 16 χρόνια.^{4,10,12} Η επανεμφάνιση αυτή εκδηλώνεται συνήθως ως λεμφαδενοπάθεια στην περιοχή της αρχικής εντόπισης ή, λιγότερο συχνά, σε άλλη απομακρυσμένη περιοχή.

Στην ανασκόπηση των Dorfman και Berry,¹⁰ 59 από 64 ασθενείς ήταν εν ζωή και υγιείς μετά από παρακολούθηση 32 μηνών, ενώ μόνο ο ένας από τους 5 θανάτους (μυοκαρδίτιδα) θα μπορούσε να αποδοθεί στη ΝΚΦ.

Γενικά, ο θάνατος αποτελεί εξαιρετικά σπάνια κατάληξη της νόσου (έχει πάντως αναφερθεί και σε βρέφος 19 μηνών).

Τέλος, έχουν αναφερθεί αρκετές περιπτώσεις συνύπαρξης ΝΚΦ και άλλων νοσημάτων, όπως αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου, νόσου Still των ενηλίκων, AIDS, μη-Hodgkin λεμφώματος, συνδρόμου Sjögren, εγκεφαλίτιδας, λευκοκυτταροκλαστικής αγγειίτιδας, πολυμυοσίτιδας κ.ά.

Από τον εργαστηριακό έλεγχο, 50% περίπου των ασθενών είναι λευκοπενικοί, με σχετική λεμφοκυττάρωση και άτυπα λεμφοκύτταρα στο περιφερικό αίμα, ενώ η θρομβοπενία συνιστά ιδιαίτερα σπάνιο εύρημα. Η ΤΚΕ είναι αυξημένη στο 70% των ασθενών, ενώ από τα ένζυμα η γαλακτική αφυδρογονάση (LDH) συνήθως ανευρίσκεται σε παθολογικά επίπεδα και οι αμινοτρανσφεράσες μπορεί να είναι αυξημένες σε μικρότερο ποσοστό ασθενών.^{3,4,9,10}

Τα περισσότερα ιστολογικά ευρήματα της ΝΚΦ περιλαμβάνουν νεκρωτικές εστίες, τυπικά εντοπιζόμενες στο λεμφαδενικό παραφλοιό, οι οποίες περιέχουν άφθονα καρυορρηκτικά πυρηνικά συγκρίματα, ως συνέπεια του φαινομένου της έντονης καρυορρηξίας. Ο παρακείμενος των καρυορρηκτικών εστιών παραφλοιός είναι συνήθως υπερπλαστικός. Ένας κυτταρικός πληθυσμός αποτελούμενος από χαρακτηριστικά ιστοκύτταρα (ημισελήνοειδή, crescentic histiocytes ή αφρώδη, foam histiocytes), ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα, ανοσοβλάστες (κυρίως Τ-κυτταρικής προέλευσης) και πλασματοκυτταροειδή μονοκύτταρα^{10,13,14} ανευρίσκεται μέσα και γύρω από τη νεκρωτική περιοχή, μαζί με αφθονία διασπαρμένων αποπτωτικών σωματίων.^{3,4,9-11,13,14}

Μια από τις χαρακτηριστικές ιστολογικές εικόνες της νόσου είναι η απουσία πολυμορφοπυρήνων και πλασματοκυττάρων, η οποία τονίζεται με έμφαση σε όλες τις ανακοινώσεις,^{3,4,9-11} γεγονός που διακρίνει τη ΝΚΦ από το

συστηματικό ερυθματώδη λύκο (ΣΕΛ) και τη μικροβιακή λεμφαδενίτιδα. Ο βαθμός νέκρωσης των αδένων στο ίδιο άτομο μπορεί να ποικίλλει ευρέως και τα ιστολογικά ευρήματα είναι δυνατόν να επιφέρουν σύγχυση, εκλαμβάνόμενα ως εκείνα του κακοήθους λεμφώματος.^{3,4,10,15-17} Η χαρακτηριστική ιστολογική εικόνα της ΝΚΦ έχει αναφερθεί και σε εξωαδενικές εντοπίσεις.

Βασιζόμενοι στην αναλογία των διαφόρων κυτταρικών πληθυσμών, οι Kuo et al¹¹ έχουν προτείνει τρεις διαφορετικούς ιστολογικούς υποτύπους της ΝΚ, τον υπερπλαστικό, το νεκρωτικό και τον ξανθωματώδη.

Ο υπερπλαστικός τύπος χαρακτηρίζεται από υπερχρήση ιστοκυττάρων, ανοσοβλαστών, λεμφοκυττάρων και πυρηνικών συγκριμάτων, χωρίς όμως στοιχεία νέκρωσης. Ο νεκρωτικός τύπος χαρακτηρίζεται από τις τυπικές νεκρωτικές εστίες, ενώ ο ξανθωματώδης τύπος από την αφθονία των αφρώδων ιστοκυττάρων. Είναι πολύ πιθανό οι διαφορετικές αυτές ιστολογικές εικόνες να αντιπροσωπεύουν στάδια εξέλιξης της ΝΚΦ, με τον υπερπλαστικό τύπο να συνιστά το πρωιμότερο και τον ξανθωματώδη τύπο το τελευταίο στάδιο.^{11,16} Το γεγονός ότι και οι τρεις υπότυποι των παθολογοανατομικών ευρημάτων μπορεί να εμφανιστούν στον ίδιο λεμφαδένα και μάλιστα την ίδια χρονική στιγμή, ενέχει τεράστια διαγνωστική και πρακτική σημασία.^{11,16}

Η διάγνωση της νόσου δεν είναι ιδιαίτερα δύσκολη, εφόσον η ιστολογική εξέταση γίνει από άτομο που γνωρίζει τη μορφολογία της ιδιόζουσας αυτής λεμφαδενίτιδας. Ωστόσο, πρώιμες βλάβες στερούμενες εμφανούς νέκρωσης μπορεί λανθασμένα, όπως προαναφέρθηκε, να εκληφθούν ως λέμφωμα εξαιτίας της παρουσίας άφθονων ανοσοβλαστών.

Η ανοσοαρχιτεκτονική της ΝΚΦ είναι χαρακτηριστική και σχετικά ομοιόμορφη σε όλες τις περιπτώσεις, ανεξαρτήτως του προσβαλλόμενου οργάνου. Το λεμφοειδές συστατικό συνίσταται κυρίως από ώριμα Τ-κύτταρα με ποικίλη αναλογία CD8+ και CD4+ κυττάρων και σπάνια μόνο από CD56+ κύτταρα.^{4,8-11,13,18}

Στο πλείστο των περιπτώσεων τα CD8+ λεμφοκύτταρα εκφράζουν κυτταροτοξικούς δείκτες, όπως TIA-1 και γκranζύμ-Β, ενώ συνήθως υπερέχουν αριθμητικά των CD4+ λεμφοκυττάρων. Λεμφοκύτταρα και ιστοκύτταρα παρουσιάζουν υψηλό βαθμό απόπτωσης. Τα Β-λεμφοκύτταρα συνήθως έχουν ελάχιστη παρουσία. Όπως αναφέρεται από το πλείστο των συγγραφέων, τα ιστοκύτταρα εμφανίζουν τους αναμενόμενους ανοσοφαινότυπους, και κυρίως CD68 (KP1). Επιπλέον, όπως έχουν δείξει οι Pileri et al,¹⁹ τα ιστοκύτταρα των βλαβών της ΝΚΦ, αλλά

και εκείνα των μη προσβληθέντων λεμφαδενικών τμημάτων (τα οποία είναι πολύ περισσότερα γύρω από τα υψηλά ενδοθηλιακά φλεβίδια του λεμφαδένα), εκφράζουν μυελοϋπεροξειδάση, ένα εύρημα μοναδικό για τα ιστοκύτταρα της NKF αλλά και του ΣΕΛ.

Η αιτιολογία της NKF εξακολουθεί να παραμένει άγνωστη, μολονότι ορισμένα δεδομένα πιθανολογούν την ιογενή προέλευσή της. Αρχικά, πάντως, το νόσημα συσχετίστηκε με βακτηριδιακές λοιμώξεις,^{4,10} στη συνέχεια όμως ενοχοποιήθηκαν κάποιες ιογενείς λοιμώξεις ως αιτιολογικοί παράγοντες.^{19,20}

Η έρευνα για την ανεύρεση αυτοάνοσου μηχανισμού δίνει κατά κανόνα αρνητικά αποτελέσματα, αν και έχουν αναφερθεί μερικές περιπτώσεις συσχέτισης ΣΕΛ και NKF.^{4,10} Στο σημείο αυτό θα πρέπει να επισημανθεί ότι η διάγνωση της NKF μπορεί να προηγείται, να έπεται ή και να συμπίπτει χρονικά με τη διάγνωση του ΣΕΛ.^{21,25} Στην τελευταία περίπτωση, είναι αυτονόητο ότι οι ιστοπαθολογικές δυσκολίες, όσον αφορά στη διάγνωση, πολλαπλασιάζονται.

Τέλος, αρκετοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι δεν υπάρχει μία και μοναδική αιτιολόγηση για την πρόκληση της NKF, αλλά ότι η νόσος είναι το αποτέλεσμα έντονης ανοσιακής απάντησης σε ποικιλία διαφόρων ιογενών – πρωτίστως– λοιμώξεων, καθώς και φυσικών, χημικών και γενικά κάθε είδους περιβαλλοντικών ερεθισμάτων.^{4,10,18,19} Η τελευταία άποψη μπορεί να αποδειχθεί πλέον ρεαλιστική των υπολοίπων στο μέλλον.

Όσον αφορά στην παθοφυσιολογία, είναι αξιοσημείωτο ότι στη συγκεκριμένη λεμφαδενίτιδα ο κυτταρικός θάνατος παρουσιάζει ανάμικτη μορφολογία, με χαρακτηριστικά τόσο της νέκρωσης όσο και της έντονης απόπτωσης, δηλαδή λύση του κυττάρου-στόχου, που συνοδεύεται από κατάτμηση του DNA λόγω ενεργοποίησης μοριακών αποπτωτικών μηχανισμών από τα κυτταροτοξικά Τ-λεμφοκύτταρα.^{4,18,19,26,27} Μολονότι μερικά κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα εμφανίζονται συχνά στη NKF (τραχηλική λεμφαδενοπάθεια, λευκοπενία, απόλυτη ή σχετική λεμφοκυττάρωση με διεγερμένα «άτυπα» λεμφοκύτταρα, αύξηση της ΤΚΕ και ηλικία <35 ετών), δεν υπάρχει κανένα ειδικό κλινικοεργαστηριακό χαρακτηριστικό που να υποδεικνύει τη νόσο. Η κλινική πληροφορία από μόνη της δεν είναι σε θέση να οδηγήσει στη διάγνωση και τη λύση στο διαγνωστικό πρόβλημα θα δώσει μόνο η προσεκτική ιστοπαθολογική εξέταση των υλικών βιοψίας (λεμφαδένες).

Η ιστολογική διαφορική διάγνωση της NKF περιλαμβάνει άλλες αιτίες νεκρωτικής λεμφαδενίτιδας και ειδικότερα

κότερα λοιμώξεις, αυτοάνοσα και νεοπλασματικά νοσήματα. Η κυριότερη φλεγμονώδης νόσος που μοιάζει με τη NKF είναι ο ΣΕΛ. Πράγματι, μερικές περιπτώσεις μπορεί ακόμη και ιστολογικά να μη διακρίνονται, γεγονός που οδήγησε ορισμένους ερευνητές στη διατύπωση της άποψης ότι η NKF ενδεχομένως να συνιστά μια *forme fruste* του ΣΕΛ.¹⁰ Πάντως, η άποψη αυτή είναι μέχρι στιγμής αναπόδεικτη και η πλειονότητα των ασθενών με NKF δεν εμφανίζουν ΣΕΛ. Μεγάλος αριθμός πλασματοκυττάρων, που περιβάλλουν εκτεταμένες νεκρωτικές εστίες μη περιέχουσες καρυορρηκτικό υλικό, η παρουσία σωμάτων αιματοξυλίνης, η εναπόθεση DNA στα αγγειακά τοιχώματα και η διήθηση με πολυμορφούρινα ουδετερόφιλα κατευθύνουν προς τη διάγνωση του ΣΕΛ.

Το νόσημα όμως εκείνο που συνθέστερα συγχέεται –ακόμα και σήμερα– με τη NKF, ενίοτε με σοβαρές συνέπειες για τον ασθενή, είναι το κακόηθες λέμφωμα, κυρίως στο αρχικό υπερπλαστικό, μη νεκρωτικό στάδιο, όπου κυριαρχούν οι Τ-ανοσοβλάστες, ιδιαίτερα μάλιστα αν ο ιστοκυτταρικός πληθυσμός και τα μεταμορφωμένα Τ-λεμφοκύτταρα επεκταθούν και διηθήσουν το μυελό των οστών.^{4,15-19,28,29} Του λόγου το αληθές επιβεβαιώνεται στην ανάλυση των Dorfman και Berry,¹⁰ όπου επί 108 αποδεδειγμένων περιπτώσεων NKF, στο 30% των λεμφαδενικών βιοψιών η εσφαλμένη αρχική διάγνωση ήταν λέμφωμα.

Παθολογοανατόμοι στερούμενοι εμπειρίας για τη NKF μπορεί εσφαλμένα να αποδώσουν την κυτταρική ιστοκυτταρική και ανοσοβλαστική υπερπλασία ως λεμφοκυτταρική ατυπία λεμφώματος. Έτσι, δυστυχώς, πολλοί ασθενείς έχουν υποβληθεί σε χημειοθεραπεία από λανθασμένη εκτίμηση της λεμφαδενικής βιοψίας. Όσον αφορά στη διαφορική διάγνωση μεταξύ NKF και λεμφώματος, θα πρέπει να υπομνησθεί ότι η ύπαρξη πολυμορφικής κυτταροπλήθειας σε συνδυασμό με αφθονία χαρακτηριστικών ιστοκυττάρων αποτελεί εξαιρετικά ασυνήθιστο εύρημα των μη-Hodgkin λεμφωμάτων. Επιπλέον, στις δυτικές κοινωνίες τα περισσότερα λεμφώματα είναι Β-κυτταρικής προέλευσης, ενώ μεταξύ των λεμφωμάτων από Τ-κύτταρα, η CD4 αντιγονική έκφραση είναι πολύ συχνότερη της CD8. Ωστόσο, απόλυτη υπεροχή των CD8+ κυττάρων αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα της NKF.³⁰ Τέλος, και όσον αφορά στην οποιαδήποτε σύγκριση, που λογικά παραπέμπει και σε ενδεχόμενη συσχέτιση μεταξύ NKF και λεμφώματος, θα πρέπει απόλυτα και κατηγορηματικά να επισημανθεί ότι μέχρι στιγμής δεν έχει αναφερθεί περίπτωση ιστοκυτταρικής νεκρωτικής λεμφαδενίτιδας που να έχει μεταπέσει αργότερα σε κακόη-

θες λέμφωμα. Καμιά ειδική θεραπεία δεν έχει αποδειχθεί δραστική για τη ΝΚΦ, αν και σε ελάχιστες περιπτώσεις, συμπεριλαμβανομένης και της παρούσας, τα κορτικοειδή μπορεί να έχουν κάποιο αποτέλεσμα.

Η μέχρι τούδε εμπειρία υποδηλώνει ότι η ΝΚΦ θα πρέπει να προστεθεί στον κατάλογο των αιτίων πυρετού άγνωστης αιτιολογίας, ιδιαίτερα μάλιστα όταν συνδυάζεται με λεμφαδενοπάθεια. Σε νεαρά άτομα με τραχηλική λεμφαδενοπάθεια, έγκαιρη βιοψία των διογκωμένων λεμφαδένων είναι δικαιολογημένη και απαραίτητη. Τέλος, η συνεργασία του κλινικού γιατρού με παθολογοανατόμο που χωρίς δυσκολία θα διαχωρίσει τη ΝΚΦ από το ΣΕΛ και κυρίως από το λέμφωμα, αφενός θα αποτρέψει άσκοπες και δυνητικά επικίνδυνες για τον ασθενή «θεραπείες» και αφετέρου θα διατηρήσει υψηλό το ιατρικό γόητρο.

ABSTRACT

Kikuchi-Fujimoto disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis)

P. KOUTALAS,¹ S. BETHANIS,¹
A. YANNOPOULOS,¹ D. RONTOGIANNI²
¹Department of Internal Medicine, "Athens"
Polyclinic" Hospital, Athens, ²Department
of Pathology, "Evangelismos" Hospital,
Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2005, 22(4):370–376

A case of Kikuchi-Fujimoto disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis) in a 32 year-old Greek male patient is reported. Kikuchi-Fujimoto disease is a benign, self-limited disease of unknown causes, with a predominance in female, that often presents with persistently enlarged cervical lymph nodes. The diagnosis is based, in all cases, on the histopathological findings in open biopsy. The disease should be considered in the differential diagnosis of cervical lymphadenopathy: Viral and microbial infections, tuberculosis, hyperplastic lymphadenopathy and metastatic diseases. It can be confused histologically with systemic lupus erythematosus or especially with malignant lymphoma. Histopathological findings are pathognomonic and pathologists should be aware of its typical characteristics.

Key words: Apoptotic lymphadenitis, Histiocytic necrotizing lymphadenitis, Kikuchi-Fujimoto disease

Βιβλιογραφία

1. KIKUCHI M. Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytes: A clinicopathological study. *Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi* 1972, 35:379–380
2. FUJIMOTO Y, KOZIMA Y, YAMAGUCHI K. Cervical subacute necrotizing lymphadenitis: A new clinicopathological entity. *Naika* 1972, 29:920–927
3. PILERI S, KIKUCHI M, HELPRON D, LEMNERT K. Histiocytic necrotizing lymphadenitis without granulocytic infiltration. *Virchows Arch Pathol Anat* 1982, 395:257–271
4. MEDEIROS OM. Kikuchi-Fujimoto lymphadenitis. *Adv Anat Pathol* 2003, 10:204–211
5. LYBERATOS C. Two more cases of Still's disease and Kikuchi's (letter). *J Rheumatol* 1990, 17:568–569
6. PAPAIOANNOU M, SPELETAS M, KALOUSTI V, PAVLITOU-TSIONTSI A. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease) associated with antiphospholipid syndrome: Case report and literature review. *Ann Hematol* 2002, 81:732–735
7. ΚΑΡΑΧΑΛΙΟΣ Γ, ΤΣΙΓΚΟΥ-ΠΑΠΑΦΡΑΓΚΟΥ Α, ΖΑΧΑΡΩΦ Α, ΧΑΡΤΖΟΥΛΑΚΗΣ Γ, ΛΑΟΥΤΑΡΗ Δ, ΖΕΡΒΑ Ε. Νόσος Kikuchi ή ιστοκυτταρική νεκρωτική λεμφαδενίτις. *Ιατρικά Χρονικά* 2003, ΚΣΤ:312–314
8. TURNER RR, MARTIN J, DORFMAN RF. Necrotizing lymphadenitis. A study of 30 cases. *Am J Surg Pathol* 1983, 7:115–123
9. TSANG WYW, CHAN KC, NG CS. Kikuchi's lymphadenitis: A morphologic analysis of 75 cases with special reference to unusual features. *Am J Surg Pathol* 1994, 18:219–231
10. DORFMAN RF, BERRY GJ. Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis: An analysis of 108 cases with emphasis on differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 1988, 5:329–345
11. KUO T. Kikuchi's disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis): A clinicopathologic study of 79 cases with an analysis of histologic subtypes, immunohistology and DNA ploidy. *Am J Surg Pathol* 1995, 19:798–809
12. FAMULARO G, GIUSTINIANI MC, MARASCO A, MINISOLA G, NICOTRA GC, SIMONE C. Kikuchi-Fujimoto lymphadenitis: Case report and literature review. *Am J Hematol* 2003, 74:60–63
13. FACCHETTI F, DE WOLF-PEETERS C, VAN DE DORD JJ, DESMET VJ. Plasmacytoid monocytes (so-called plasmacytoid T-cells) in Kikuchi's lymphadenitis. An immunohistologic study. *Am J Clin Pathol* 1989, 92:42–50
14. HANSMANN ML, KIKUCHI M, WACKER HH, RADZUN HJ, NATHWANI BN, HESSE K ET AL. Immunohistochemical monitoring of plasmacytoid cells in lymph node sections of Kikuchi-Fujimoto disease by a new pan-macrophage antibody Ki-M1P. *Hum Pathol* 1992, 23:678–680
15. EL-MEZNI F, MRAD K, EL-MEZNI-BENZARI A, ZERMANI R, BEN-ABDELADHEIM A, BEN-JILANI S. Kikuchi-Fujimoto subacute necrotizing lymphadenitis: Two histologic forms observed in the same patient. *Ann Pathol* 1998, 18:422–424
16. MENASCE LP, BANERJEE SS, EDMONDSON D, HARRIS M. Histiocytic-necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease): Continuing diagnostic difficulties. *Histopathology* 1998, 33:248–254

17. CHAMULAK GA, BRYNES RK, NATHWANI BN. Kikuchi-Fujimoto disease mimicking malignant lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1990, 14:514–523
18. NORRIS A, KRASINSKAS A, SALHANY K. Kikuchi-Fujimoto disease: A benign cause of fever and lymphadenopathy. *Am J Med* 1996, 171:401–405
19. PILERI SA, FACCHETTI F, ASCANI S, SABATTINI E, POGGI S, PICCIOLI M ET AL. Myeloperoxidase expression by histiocytes in Kikuchi's and Kikuchi-like lymphadenopathy. *Am J Pathol* 2001, 159:915–924
20. DOMINGUEZ D, TORRES L, ANTONY S. Is human herpesvirus 6 linked to Kikuchi-Fujimoto disease? The importance of consistent molecular and serologic analysis. *South Med J* 2003, 96:226–233
21. BIASI D, CARAMASCHI P, CARLETTO A, RESIDORI C, RANDOM M, FRICO S ET AL. Three clinical reports of Kikuchi's lymphadenitis combined with lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 1996, 15:81–83
22. KOMOCSI A, TOVARI E, PAJOR L, CZIRJAK L. Histiocytic necrotizing lymphadenitis preceding systemic lupus erythematosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001, 15:476–480
23. VILA LM, MAYOR AM, SILVESTRINI IE. Therapeutic response and long-term follow-up in a systemic lupus erythematosus patient presenting with Kikuchi's disease. *Lupus* 2001, 10:126–128
24. CHEN YH, LAN JL. Kikuchi's disease in systemic lupus erythematosus: Clinical features and literature review. *Chung Hua Min Kuo Wei Sheng Wu Chi Mien Hsuetz Tsa Chih* 1998, 31:187–192
25. MARTINEZ-VASQUEZ C, HUGHES G, BORTON J, ALONSO-ALONSO J, ANIBARRO-GARCIA A, REDONTO-MARTINEZ E. Histiocytic necrotizing lymphadenitis, Kikuchi-Fujimoto's disease, associated with systematic lupus erythematosus. *QJM* 1997, 90:531–533
26. TAKAKUWA T, OHMUNA S, KOIKE J, HOSKIKAWA M, KOIZUMI H. Involvement of cell mediated killing in apoptosis in histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease). *Histopathology* 1996, 28:41–48
27. MORI N, YATABE Y, ASAI J, NAGASAWA T. Immunohistochemical study of necrotizing lymphadenitis: A possible mechanism for apoptosis involving perforin and granzyme-B producing cytotoxic T-cells. *Pathol Int* 1997, 47:31–37
28. XIAO JC, JIN XL, LU JB. The diagnosis and differential diagnosis in histiocytic necrotizing lymphadenitis. A study of histology, immunohistochemistry and electron microscopy. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2003, 32:525–529
29. EMIR S, GOGUS S, GULER E, BUYUKPAMUKCU M. Kikuchi-Fujimoto disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis) confused with lymphoma in a child. *Med Pediatr Oncol Suppl* 2001, 37:546–548
30. SCULLY RE, MARK EJ, McNEELY WF, EBELING SH, PHILLIPS LD. Case records of the Massachusetts. A 24-year old woman with cervical lymphadenopathy, fever and leukopenia. *N Engl J Med* 1997, 336:492–499

Corresponding author:

P. Koutalas, 44 Korai street, GR-171 22 Nea Smirni, Greece
