

گزارش دو مورد بیماری کی کوچی فوجیماتو

دکتر غلامرضا نوری^۱، دکتر صدیقه شفیقی^۲، دکتر معصومه صوفیان^{۳*}

۱- استادیار، فوق تخصص جراحی قفسه صدری، دانشگاه علوم پزشکی اراک

۲- متخصص جراحی

۳- استادیار، متخصص عفونی، دانشگاه علوم پزشکی اراک

تاریخ دریافت ۸۴/۱۲/۲۰، تاریخ پذیرش ۸۵/۹/۸

چکیده

مقدمه: بیماری کی کوچی فوجیماتو یک علت نادر ولی مهم لنفادنوپاتی گردنی در خانم‌های جوان می‌باشد. علائم همراه شامل تب، تعریق، کاهش اشتها و گاهی لوکوپنی می‌باشند. بیماری خود محدود بوده و در مدت ۸-۲ ماه بهبودی روی می‌دهد. کلید تشخیصی بیماری، پاتولوژی غده لنفی می‌باشد. ارتباط بیماری با بعضی عوامل ویروسی و اتوایمون مطرح است اما اثبات نشده است. در این مقاله دو مورد بیماری کی کوچی فوجیماتو گزارش می‌شود.

موارد: مورد اول خانم ۳۱ ساله با تب شدید و لنفادنوپاتی اگزیلاری راست به ابعاد ۵×۷ سانتی متر بود که ۱ ماه بعد از بروز علائم، تشخیص وی با پاتولوژی مسجل شد. بعد از جراحی بیمار در چند نوبت ضایعات پوستی به صورت لکه‌های اریتماتوی گذرا در صورت و بینی داشت که خود به خود برطرف شدند. مورد دوم خانم ۲۰ ساله با تب و لرز، سر درد، کاهش وزن و لنفادنوپاتی گردنی به ابعاد ۱×۲ سانتی متر بود که چندین نوبت آنتی بیوتیک مصرف نموده لکن بهبود نیافته بود. نهایتاً ۵ ماه بعد تحت عمل جراحی قرار گرفت و پاتولوژی لنف نود، بیماری کی کوچی فوجیماتو بود. بعد از جراحی ۲ عدد لنف نود کوچک در اطراف محل جراحی پدیدار شد.

نتیجه گیری: در تشخیص افتراقی لنفادنوپاتی خصوصاً گردنی در خانم‌های جوان باید بیماری کی کوچی فوجیماتو را در نظر داشت و از مصرف آنتی بیوتیک در لنفادنوپاتی بدون داشتن دلیل واضح خودداری نمود. بعد از تشخیص نیز پی گیری بیمار از بابت بروز علائم بیماری‌های اتوایمون و عود الزامی است.

واژگان کلیدی: کی کوچی فوجیماتو، لنفادنیت نکروزان هیستئوسیتی، لنفادنوپاتی

*نویسنده مسئول: اراک، بیمارستان ولیعصر (عج)

E-mail: ma_sofian@yahoo.com

مقدمه

بیماری کی کوچی فوجیماتو یا لنفادنیت نکروزان هیستوسیتی یک فرآیند واکنشی خود به خود محدود شونده و شبه لنفومی بسیار نادر است که به صورت لنفادنوپاتی گردنی همراه با تب ظاهر می‌کند (۱).

نخستین بار در سال ۱۹۷۲، کی کوچی و هم زمان با وی فوجی موتو، یک نوع نامعمول لنفادنیت را در بالغین جوان ژاپنی که اغلب آنان را زنان تشکیل می‌دادند، گزارش کردند. بعد از آن بیماری از نقاط مختلف جهان گزارش شده است (۱).

این بیماری در خانم‌ها در سنین ۲۰-۳۰ سال شایع تر است. تظاهرات بالینی آن به صورت لنفادنوپاتی موضعی گردنی همراه درد و تب است. لنف نود معمولاً قوام لاستیکی داشته و به ندرت بزرگتر از ۲ سانتیمتر است و گاهی ممکن است جنرالیزه شود (۲). علائم همراه شامل تهوع، استفراغ، تب و تعریق، لاغری و ندرتاً بزرگی طحال و گاهی لوکوپنی می‌باشد. بیماری خوش خیم بوده و بدون درمان خاصی در مدت ۲-۸ ماه خود به خود بهبود یافته و تظاهرات آن ناپدید می‌شود (۳). ندرتاً مرگ در اثر بیماری گزارش شده است. عود هم از عوارض نادر بیماری می‌باشد (۴).

کلید تشخیصی بیماری، پاتولوژی غده لنفی است و در تشخیص افتراقی لنفوم می‌باشد. از نظر آزمایشگاهی، لوکوپنی، لوکوسیتوز و افزایش سرعت رسوب گلبول قرمز گاهی روی می‌دهد (۱).

تاکنون مطالعات ویروس شناسی و سرولوژیک، هیچ عامل مشخصی را در ایجاد بیماری ثابت نکرده است (۲). لکن هرپس ۶، ۸، پارو ویروس B19، مونونوکلئوز عفونی و علل عفونی مطرح هستند (۳).

موارد

مورد اول: خانم ۳۱ ساله ساکن روستای اراک و متأهل بود که با تب شدید، لرز و لنفادنوپاتی اگزیلاری راست به ابعاد ۵×۷ سانتیمتر و بی‌اشتهایی به پزشک مراجعه کرده بود. در معاینه، لنفادنوپاتی در بقیه نقاط و ارگانومگالی وجود نداشته است. شمارش لوکوسیتی و ESR در محدوده نرمال بودند. بررسی از نظر مونونوکلئوز عفونی و توکسوپلازما منفی بود. با مصرف سفالکسین علائم تفاوتی نکرده و حتی بدتر شده بود. یک ماه پس از بروز علائم، بیمار تحت عمل جراحی قرار گرفت و لنف نود اگزیلاری خارج شد که در پاتولوژی آن فضای اینترفولیکولار غده لنفی افزایش یافته و شامل مناطق متعدد نکروتیک ائوزینوفیلیک با غبار هسته‌ای بود و این مناطق شامل سلول‌های لنفو هیستوسیتیک با هسته‌های بزرگ و تغییر یافته بودند. هپر پلازی فولیکولر یا ارتشاح نوتروفیل وجود نداشت، شواهدی از بد خیمی نبود و تشخیص کی کوچی فوجیماتو داده شد. بعد از جراحی، علائم بیماری رفع شد. لکن در چند نوبت ضایعات پوستی به صورت لکه‌های قرمز رنگ در صورت و بینی دیده شد که خود به خود رفع گردید. بیمار حاضر به انجام نمونه‌برداری ضایعات پوستی نشد. بیمار به مدت ۱/۵ سال پی‌گیری شد که غیر از ضایعات پوستی ذکر شده مشکل دیگری یافت نشد و عارضه و عود در موضع جراحی روی نداد. بررسی آزمایشگاهی از نظر لوپوس منفی بود.

مورد دوم: خانم ۲۰ ساله متأهل و ساکن روستای اراک بود که به علت تب و لرز، کاهش وزن، سر درد ناحیه پیشانی و علائم سرماخوردگی به پزشک مراجعه کرده و در معاینه پزشک متوجه لنف دنوپاتی گردنی شده بود.

شدن هسته لکوسیت‌ها) که با مونوسیت پلاسماسیتوئیدی پرولیفره و سلول‌های کف آلود و همچنین سلول‌های مونونوکلئار احاطه شده‌اند، گزارش شد. شواهدی از ارتشاح نوتروفیل و یا هیپرپلازی فولیکولر و یا بد خیمی وجود نداشت و بیماری کی کوچی فوجیماتو تشخیص داده شد. در ماه اول بعد از جراحی دو عدد غده لنفاوی کوچک در اطراف ناحیه جراحی پدید آمد که خود به خود رفع شد. بیمار به مدت هشت ماه پی‌گیری شد که مشکل خاصی نداشت.

بحث

با بررسی که در ایران مدکس به عمل آمد موارد گزارش شده دیگری از ایران وجود داشت که به طور خلاصه در جدول زیر آورده شده است.

بیمار در چند نوبت تحت درمان با سفالکسین و سپس کلوگزاسیلین قرار گرفته بود که بهبودی نداشت. نهایتاً بعد از یک ماه تب قطع شد اما بیمار به علت کاهش وزن و لنفادنوپاتی گردنی پی‌گیری گردید. در آزمایشات، شمارش لوکوسیتی و سرعت رسوب گلبول قرمز، طبیعی و رایت، کومبز رایت و بررسی از نظر توکسوپلازما و مونونوکلئوز عفونی منفی بوده است. در سی تی اسکن به عمل آمده لنف نود یا توده ۲۹ میلی متری در زنجیره خارجی و پس سری گردنی گزارش شد و ۵ ماه بعد از شروع علایم، تحت عمل جراحی قرار گرفت. در جواب پاتولوژی لنف نود، مناطق نکروتایزینگ با حدود مشخص در ناحیه پاراکورتیکال و مدولر مشاهده شد که این مناطق حاوی دبری‌های کاربورتیک (خرده‌های حاصل از قطعه قطعه

لیست موارد گزارش شده بیماری کی کوچی فوجیماتو از ایران در مقایسه با دو مورد گزارش شده از اراک

دانشگاه گزارش دهنده	جنس	سن	ناحیه گره‌های لنفاوی	علایم بالینی	موارد قابل ملاحظه
کاشان (۵)	مؤنث	۱۱	بزرگی غدد لنفاوی به صورت منتشر	تب، گلودرد، بزرگی طحال	لوکوستیوز ۱۹ هزار
مشهد (۱)	مؤنث	۱۹	گردن	بزرگی غدد لنفاوی	-
مشهد (۱)	مؤنث	۲۷	گردن	لنفادنوپاتی حساس و دردناک	-
مشهد (۱)	مؤنث	۲۸	اگزیلاری راست	لنفادنوپاتی حساس و دردناک، تب، درد مفاصل	-
مشهد (۱)	مذکر	۱۶	گردن	لنفادنوپاتی دردناک	-
مشهد (۱)	مؤنث	۲۳	گردن	تب و بزرگی غدد لنفاوی	-
ایران (۲)	مؤنث	۱۸	گردن	لنفادنوپاتی از یکسال قبل و تب، کاهش وزن، تعریق شبانه	بیمار باردار بوده است
خاتم الانبیاء (۴)	مؤنث	۴۱	گردنی و اگزیلاری	درد شکم و اسهال، بزرگی طحال، بثورات قرمز رنگ گذرا در صورت و بینی	ESR= ۷۵، لوکوپنی
اراک (بیمار اول گزارش شده)	مؤنث	۳۱	اگزیلاری راست	بزرگی غدد لنفاوی، تب و لرز، بی اشتها، بثورات پوستی صورت و بینی	ابعاد بزرگ غده لنفی (۵×۷ سانتیمتر)
اراک (بیمار دوم گزارش شده)	مؤنث	۲۰	گردنی	لنفادنوپاتی، تب و سردرد	

کلید تشخیصی بیماری نمونه‌برداری گره لنفی در گیر و بررسی آسیب شناسی آن است. گره لنفاوی در اغلب موارد کمتر از ۳-۲ سانتیمتر بوده و در بررسی میکروسکوپی، نکروز کانونی با حدود مشخص در ناحیه پاراکورتیکال و مدولر مشاهده می‌شود (۱۲). دبری‌های کاریورکتیک به طور واضح در کانون‌های نکروز که هم‌چنین حاوی ایمونوبلاست، هیستوسیت و مونوسیت پلاسموسیتوئیدی هستند، وجود دارد.

در ارتباط با تشخیص افتراقی پاتولوژیک، بیماری کی کوچی می‌باید از لوپوس افتراق داده شود. یک یافته کمک کننده در افتراق نکروز ناشی از لوپوس از بیماری کی کوچی، وجود پلی مورف‌های نوتروفیل و نیز منشاء لنفوسیتی سلول‌های نکروتیک در لوپوس می‌باشد، اما در بیماری کی کوچی اغلب سلول‌های نکروتیک وجود ندارند. علاوه بر آن در بیماری کی کوچی برخلاف تغییرات مشاهده شده در لوپوس، اجسام هماتوکسیلین، پلاسموسیت‌ها و یا رسوب مواد هسته‌ای روی عروق خونی^۱ وجود ندارد. البته گاه ممکن است موارد ذکر شده، در لنفادنیت لوپوسی مشاهده نشود. در این موارد می‌توان از علائم بالینی و آزمایشگاهی برای افتراق استفاده نمود.

از مهم‌ترین تشخیص‌های افتراقی بیماری کی کوچی در مواردی که تعداد ایمونوبلاست‌ها زیاد بوده و نکروز واضحی وجود نداشته باشد، لنفوم است. اما درگیری موضعی گره لنفاوی با محو شدن ناکامل ساختمان آن، وجود منوسیت‌های پلاسماسیتوئیدی مشخص در ضایعه و انواع مختلف سلولی در مقابل نمای منومورف لنفوم‌های سلوهای B و وجود نمای آرام^۲ سیتولوژیک در جمعیت سلولی در مناطق درگیر

در بررسی مطالعات خارج از ایران موارد بیشتری وجود داشت و مروری بر مقالات حاکی از آن بود که بیماری کی کوچی فوجیماتو یک توزیع جهانی داشته و در مردم آسیا شایع‌تر است (۶). بیماری اغلب در خانم‌های جوان (بیشتر دهه سوم) اتفاق می‌افتد اما حتی در کودک ۱۹ ماهه هم گزارش شده است (۱).

تظاهر اصلی بیماری به صورت التهاب غدد لنفاوی با یا بدون درد محدود به یک یا دو موضع و اغلب در ناحیه سر و گردن است و بزرگی غدد لنفاوی به صورت منتشر ندرتاً روی می‌دهد. تب در ۵۰-۳۰ درصد بیماران روی می‌دهد و درگیری پوستی در ۳۰ درصد بیماران وجود دارد و اغلب به صورت بثورات قرمز رنگ منتشر، بثورات ماکولوپاپولر و کهیری است. شمارش گلبول‌های سفید متغیر می‌باشد (۱). طبق جدول در مورد گزارش شده از کاشان گلبول‌های سفید ۱۹۸۰۰ با پلی نوکلئوز ۹۳ درصد وجود داشته است و یک مورد (خاتم الانبیاء) هم لوکوپنی دیده شده است. لذا شمارش لوکوسیتی و هم‌چنین سرعت رسوب گلبول قرمز کمک‌چندانی به تشخیص بیماری نمی‌کند. اتیولوژی بیماری ناشناخته است. در ابتدا توکسوپلازما و سپس عوامل ویروسی مثل مونونوکلئوز عفونی، هرپس تیپ ۶، پارو ویروس B19 و HTLV-1، یرسینیا انتروکولیتیکا، روبلا، پارامیکسو ویروس و پارا انفلونزا به عنوان عوامل احتمالی بیماری معرفی شدند (۷-۱۱) اما نقش اتیولوژیک این عوامل تاکنون قطعیت نیافته است. از طرف دیگر مشابهت نمای بافتی و بالینی بیماری با لوپوس (۱۱) و گاهی همراهی آن با بیماری و دیگر اختلالات ایمنی مثل تیروئیدیت هاشیموتو (۱۰) می‌تواند به نفع منشاء خود ایمنی این بیماری باشد.

^۱ - Azzopardi phenomenon.

^۲ - Bland.

لوپوس و کی کوچی فوجیماتو در بسیاری مطالعات گزارش شده است. در یک فرم تهاجمی بیماری که مرتبط با چند پدیده اتوایمون بود، نهایتاً مرگ روی داده که در اتوپسی ضایعه شبیه لوپوس بوده است. لذا در موارد شدید بیماری، درمان با کورتیکواستروئید تنها راه مطلوب برای اجتناب از مرگ می باشد (۱۳). از این نظر پی گیری بیمار خصوصاً از بابت علایم بیماری لوپوس و دیگر بیماری های اتوایمون حائز اهمیت است. یک مورد بیماری در دو نوبت با فاصله ۱۶ سال روی داده که در دومین حمله بیمار تحت درمان با کورتون قرار گرفته است. موارد دیگری از عود نیز گزارش شده است (۱۴). از این جهت نیز پی گیری بیمار حائز اهمیت است.

در بیمار دوم نکته جالب مربوط به بروز لنفادنوپاتی های بعدی پس از جراحی و خارج کردن لنف نود مبتلا می باشد که هر چند گره لنفاوی خارج شده، پاتورنز بیماری وجود داشته و سیر آن ادامه یافته است. هم چنین مصرف مکرر آنتی بیوتیک در این بیمار قابل ذکر است که مسلماً نفعی برای بیمار نداشته و تنها عوارض دارویی و هزینه آن به بیمار تحمیل شده است.

نتیجه گیری

معرفی دو مورد فوق به منظور آشناسازی پزشکان با وجود بیماری در ایران بوده تا در تشخیص های افتراقی بزرگی غدد لنفاوی خصوصاً گردنی و در خانم های جوان بدان توجه شود. در بیماران با تب طولانی، بزرگی غدد لنفاوی و عدم تشخیص قطعی، اگر بیمار بد حال و توکسیک نباشد، باید از درمان تجربی و عجولانه با آنتی بیوتیک و تحمیل زیان مالی و عوارض دارو به بیمار، پرهیز نمود و هم چنین بعد از تشخیص بیمار کی کوچی فوجیماتو

گره لنفاوی و فقدان آنتی سیترولوژیک، به نفع این بیماری می باشد. علاوه بر این یافتن آنتی ژن های رده لنفوسیت های B بر روی سلول های لنفوسیدی بزرگ و وجود ایمونوگلوبولین منوتایپ و یا بازآرایی کلونال ژن های ایمونوگلوبولین یا گیرنده های سلول T به نفع لنفوم و علیه تشخیص بیماری کی کوچی می باشد.

فقدان گرانولوسیت ها در مناطق نکروتیک و فقدان هیپرپلازی فولیکولر، این بیماری را از مواردی از لنفادنیت که توسط بیماری خراش گربه و دیگر عفونت های باکتریایی ایجاد می شود، افتراق می دهد.

با توجه به وجود برخی از هیستوسیت ها با نمای سلول نگین انگشتری، کارسینوم متاستاتیک به گره لنفاوی در تشخیص افتراقی این بیماری قرار می گیرد، اما هیستوسیت ها در این بیماری به جای موسین حاوی دبری های سلولی بوده و علاوه بر آن حاوی آنتی ژن های مربوط به هیستوسیت ها و فاقد کراتین می باشند. در مجموع نمای بالینی بیماری همراه با تصویر آسیب شناسی آن در اغلب موارد، امکان تشخیص قطعی بیماری را فراهم می سازد (۱).

در مورد اول گزارش شده چند نکته قابل توجه وجود دارد. اولاً محل لنفادنوپاتی می باشد که در اغلب موارد بیماری، گردنی است لکن در این مورد اگزیلاری بوده است. هم چنین اندازه لنف نود نیز قابل توجه است. با این که در اغلب مطالعات اندازه لنف نود در گیر ۲-۳ سانتی متر بوده است، ابعاد لنف نود اگزیلری مذکور ۷×۵ سانتی متر بوده است. هم چنین ضایعات پوستی گذرا در این بیمار که در بسیاری مطالعات دیگر نیز روی آن تأکید شده است، باعث بروز این ذهنیت می شود که بیماری ماهیت اتوایمون داشته و حتی بعضی حدس می زنند بیماری کی کوچی فوجیماتو یک شکل خود محدود لوپوس باشد. ارتباط

8. Krueger GR, Huetter ML, Rajo J, Romero M, Cruz-Ortiz H. HHV-4 and HHV-6 in Hodgkin's and Kikuchi's disease and their relation to proliferation and apoptosis. *Anticancer Res* 2001; 21 (3C): 2155-61.
9. Georgy TI, Jones CD, Zehnder JL, Warn KR, Dorfman Rf. Lack of human herpes virus 8 and EBV in Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Human Pathol* 2003;34(2):130-5.
10. Rubio SI, Plewinsky TS, Sabatini M. Kikuchi's disease associated with Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 1996; 19(2): 136.
11. Martinez-Vazques. Histiocytic necrotizing lymphadenitis: Kikuchi-Fujimoto's disease, associated with systemic lupus erythematosus. *QJM* 1997; 90(8): 531-533.
12. Bosch X. Enigmatic Kikuchi-Fujimoto disease: a comprehensive review. *Am J Clin Pathol* 2004; 122: 141-152.
13. Quintas-Cardama A, Fraga M, Cozzis N, Caparrini A, Maceiras F, Forteza J. Fatal Kikuchi Fujimoto disease: the lupus connection. *Ann Hematol* 2003; 82(3): 186-8.
14. Famularo G, Giustiniani MC, Marasco A, Minisola G, Nicotra GC, De Simone C. Kikuchi Fujimoto lymphadenitis: case report and literature review. *Am J Hematol* 2003; 74(1): 60-3.

پی گیری طولانی مدت از بابت بروز علائم بیماری های اتوایمون و هم چنین عود لازم است.

منابع

۱. خویی ع، معصومیان ع. ۱. بیماری کی کوچی - فوجی موتو و گزارش ۵ مورد. مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد، سال ۱۳۸۱، شماره ۷۶، ص ۱۱۰-۱۰۵.
۲. بهادر ح، قاسمی ش. گزارش یک مورد بیماری کی کوچی فوجیماتو. مجله دانشگاه علوم پزشکی ایران، سال ۱۳۷۹، شماره ۱۹، ص ۲۳-۲۰.
3. Soon-Young kwon, Taik-kun kim, Young-Sik Kin, Kiyeol Lee, Nam Joon Lee, Hae Young Seol. CT findings in Kikuchi Disease. *Am J of Neuroradiology* 2004; 25: 1099-1102.
۴. قربانی غ، شاهزیدی ص. گزارش یک مورد بیماری نادر کی کوچی - فوجی ماتو. مجله پزشکی کوثر، سال ۱۳۸۰، شماره ۶، ص ۲۷۷-۲۷۹.
۵. شریفی ح. گزارش یک مورد بیماری کی کوچی. فصلنامه علمی پژوهش فیض، سال ۱۳۷۷، شماره ۶، ص ۹۵-۹۹.
6. Bosch X. Enigmatic Kikuchi Fujimoto disease: a comprehensive review. *Am J Clin Pathol* 2004; 122: 141-152.
7. Cho KJ, Lee SS, Khang SK. Histiocytic necrotizing lymphadenitis: a clinico-pathologic study of 45 cases with in situ hybridization for Epstein-Barr virus and hepatitis B virus. *J Korean Med Sci* 1996; 11 : 409-14.

Two case reports of Kikuchi-Fujimoto disease

Noori GhR¹, Shafighi S², Sofian M³

Abstract

Introduction: Kikuchi-Fujimoto disease or histiocytic necrotizing lymphadenitis is a rare but important etiology of cervical lymphadenopathy in young women. This disease is self limited and improves during 2-8 months. Diagnostic key is the pathology of involved lymphnode. Association of the disease with viral and autoimmune disease is not proved yet. In this article two cases of Kikuchi-Fujimoto disease are reported.

Case: The first case was a 31 years old female patient with sever fever and right axillary lymphadenopathy (size: 5×7cm) in which one month after the disease, diagnosis was proved by pathology studies. This patient has erythematous patches in her face and nose in several times that were improved spontaneously. The second case was a 20 years old female patient with fever, chill, headache, weigh loss and cervical lymphadenopathy (size: 2×1cm). She received antibiotic at several times without any improvement. Finally after 5 months since the beginning of symptoms, the disease was diagnosed as Kikuchi-Fujimoto disease by surgical excision of lymphnode and pathology studies. After the surgery two small lymphnodes were appeared around the surgical site.

Conclusion: In differential diagnosis of lymphadenopathy especially cervical in young women, Kikuchi-Fujimoto should be considered. Consumption of antibiotic in lymphadenopathy without clear diagnosis should be avoided. After diagnosis of Kikuchi-Fujimoto, long term work up for recurrence or the appearance of autoimmune disease symptoms is necessary.

Key word: Kikuchi-Fujimoto disease, histiocytic necrotizing lymphadenitis, lymphadenopathy

¹ - Assistant professor, thorax surgeon, Arak University of medical sciences.

² - Surgeon.

³ - Assistant professor, Arak University of medical sciences.