

Kikuchi-Fujimotova bolest

Milomir Đokić*, Vesna Begović*, Ivanko Bojić*, Olga Tasić†, Dragana Stamatović‡

Vojnomedicinska akademija, *Klinika za infektivne i tropske bolesti, †Institut za patologiju, ‡Klinika za hematologiju, Beograd

Kikuchi-Fujimotoova bolest (KFB), koja je poznata i kao histiocitni nekrotizujući limfadenitis, je benigna bolest histološki karakterisana parakortiksnim nekrotičkim žarištima koja su okružena histiocitnim agregatima, sa odsustvom neutrofilnih leukocita. KFB je prepoznata u Japanu, gde je prvi put opisana 1972. godine. Oboljenje zahvata najčešće mlade osobe ženskog pola. Uzrok KFB je nepoznat, a patogeneza nije potpuno jasna. Većina istraživača vezuje etiologiju ove bolesti za viruse, posebno Epstein Barr virus, humani herpes simpleks virus 6, parvo B 19, ali za infekciju toksoplazmom. KFB se obično manifestuje limfadenopatijom sa povišenom temperaturom, a pridruženi su limopenija, splenomegalija, hepatomegalija sa poremećenom funkcijom jetre, artralgijske, gubitak u težini. Bolest se spontano povlači, a obično traje oko tri meseca. Opisane su pojedinačne rekurentne epizode bolesti sa višegodišnjim pauzama između epizoda. Ovo oboljenje ponekad liči na sistemski eritemski lupus i njemu slična stanja. Definitivna dijagnoza se postavlja na osnovu tipičnih morfoloških promena u limfnom čvoru, pa je biopsija limfnog čvora potrebna za potvrdu dijagnoze. U slučajevima nejasne febrilnosti limfadenopatija je ključ koji upućuje na dijagnozu limfoma, tuberkuloze, metastatskog karcinoma, toksoplazmoze ili infektivne mononukleoze. Kako KFB nema tipične kliničke i laboratorijske karakteristike, to može voditi dijagnostičkim zabunama i pogrešnim terapijskim izborima. Prikazali smo slučaj KFB sa ciljem da ukažemo da se KFB mora imati na umu prilikom razmatranja nejasne febrilnosti sa limfadenopatijom.

K l j u č n e r e č i : limfadenitis, histocitni nekrotizujući; groznica; krvna slika; krv, hemijske analize; antibiotici; kortikosteroidni hormoni; lečenje, ishod.

Uvod

Početkom osamdesetih godina prošlog veka, tačnije 1972. godine, japanski autori M. Kikuchi i Y. Fujimoto opisali su novi kliničko-patološki entitet, koji je u njihovu čast nazvan Kikuchi-Fujimoto-va bolest (KFB) (1). Članak je objavljen u japanskoj medicinskoj literaturi, a prvi put ga je u zapadnoj medicinskoj literaturi tek 1977. godine objavio M. Kikuchi (2). Ovaj entitet je poznat još i kao histiocitni nekrotizujući limfadenitis (HNL), kako ga je nazvao S. Pileri (3). To je retko oboljenje, koje se još ređe dijagnostikuje, a njegovo nedovoljno poznavanje dovodi, kako do dijagnostičkih, tako i do terapijskih zabuna. Oboljenje se karakteriše pretežno limfadenopatijom na vratu i febrilnošću, kao i brojnim znakovima i simptomima gotovo svih organskih sistema, a javlja se pretežno kod mladih žena.

Cilj ovog prikaza je bliže upoznavanje jednog retkog oboljenja, značajnog u diferencijalnoj dijagnostici mnogih stanja, koja se odlikuju limfadenopatijom i febrilnošću, među kojima su i mnoga teška oboljenja, uključujući sistemski eritemski lupus i limfome, kao i ukazivanje na značajne dijagnostičke parametre u diferencijalnoj dijagnostici, pre svih histopatološkog nalaza.

Dosadašnja saznanja, stečena na osnovu kliničke slike, toka bolesti i histopatoloških promena, ukazuju da je bolest posledica T limfocitne i histiocitne reakcije domaćina na pomenute etiološke agense (4, 10, 11). Teorija o imunopatogenezi sugeruje oštećenje pomoćničkih T limfocita nekim od navedenih etioloških agensa, fagocitozu limfocitnih fragmenata od strane makrofaga i blastnu transformaciju supresorskih T limfocita. Ova disregulacija imunskog sistema ima za posledicu veliki broj imunopatoloških procesa,

počev od nekroze u limfnim žlezdama do promena na vaskularnom endotelu malih krvnih sudova sa lokalnim infarktima (12–14). Vremenska određenost moguće parazitarnе primoinfekcije, pojave febrilnog limfadenitisa, kao i redosleda i evolucije opisanih simptoma, u slučaju prikazane bolesnice, mogu ukazati upravo na ovaj patogenetski mehanizam. Zapažen je i povišen nivo interferona- α , kao i proteina koji nastaju kao rezultat stimulacije ćelije sa interferonom- α (oligoadenilat sintetaza). Naglašena je tubuloretikularna struktura u citoplazmi stimulisanih limfocita, histiocita i endotela (15, 16). Kod nekih slučajeva KFB nađeni su povišeni nivoi interferona- γ i IL-6 (ali ne i interferona- α , TNF, IL-2), koji su se u rekonvalescentnoj fazi normalizovali (17). Odsustvo izrazitog sistemskog zapaljenjskog odgovora, kao i proteina akutne faze zapaljenja korelira sa ovom činjenicom ne tako značajnog porasta proinflammatoryh citokina, odgovornih za sintezu proteina akutne faze i onih efekata koji su vezani za sistemske učinke koje viđamo kod septičnih stanja. Veoma lako KFB se može zameniti, pri ultrastrukturnoj analizi tkiva limfne žlezde, za sistemski eritemski lupus s obzirom na postojanje tubuloretikularnih struktura u limfocitima i endotelu, koji se, inače, sreću i u lupusu. To je dalo za pravo nekim autorima da ovo oboljenje smatraju autoimunskim oboljenjem izazvanim limfocitima, koji su virusom inficirani i na taj način je izazvana njihova disregulacija (18).

Prikaz slučaja

Dvadesetjednogodišnja bolesnica iz Beograda primljena je zbog kliničkog ispitivanja perzistentne visoke febrilnosti i generalizovane limfadenopatije.

Prva pojava febrilnosti oko šest meseci pre prijema, tada povezana sa akutnim respiratornim sindromom, u daljem toku bila je intermitentno prisutna kao epizode subfebrilnosti ili visoke febrilnosti. Posle nešto više od mesec dana od početka bolesti febrilnosti se pridružuju promene na koži lica (shvaćene kao seboroične promene koje se održavaju uz lokalnu terapiju), glavobolja, a u kasnijem toku i limfadenopatija (promenljive veličine i osobina), najpre u predelu vrata, potom i u aksilama, što je vezano za nalaz pozitivnosti IgM antitela u učinjenim serološkim reakcijama na toksoplazmozu, pa je i započeto lečenje toksoplazmoze. Uz tekuću terapiju febrilnost se održava, a limfne žlezde postaju veće i bolnije, što je uz pogoršanje opšteg stanja i nespecifično izmenjen EEG bio neposredan razlog prijama na Kliniku.

U ličnoj anamnezi od značaja su podaci o čestim respiratornim infekcijama u detinjstvu zbog čega je učinjena i tonzilektomija. Godine 1995. uvećanje limfnih žlezda na vratu, febrilnost i perzistentna leukopenija, bez etiološkog određenja. Godine 1997. ponovo epizoda limfadenopatije uz febrilnost i difuznu ospu po telu, takođe etiološki nerazjašnjena. Više meseci pre ovog prijema ima perzistentno crvenilo predela jagodica i korena nosa. Serološki je potvrđeno da je preležala rubeolu.

Prilikom prijema febrilna, anikterična. Predeo jagodica i korena nosa eritematozno izmenjen, dok se na ostatku kože tela ne vide patološke promene. Uvećane limfne žlezde na vratu, angularno kao i u pazuhu, veličine 1,5 cm koje su elastične, pokretne i bolno osetljive. Nalaz u usnoj duplji i ždreću normalan. Nalaz na srcu i plućima u granicama normalnog. Nema znakova organomegalije. Neurološki nalaz normalan.

U laboratorijskim nalazima prilikom prijema: Se 12 mm/h, leukocita $3,7 \times 10^9/l$ (leukocitna formula: neutrofila 0,83; limfocita 0,09; monocita 0,03; eozinofila 0,02), eritrocita $4,48 \times 10^{12}/l$; trombocita $158 \times 10^9/l$; CRP 27 g/l. Analizom urina dobija se normalan nalaz. ANF, Latex, Waaler-Rose, LE ćelije, imunski kompleksi, krioglobulini, ASTO su negativni, a komponente komplementa su u granicama referentnih vrednosti. Bris guše, hemokulture i urinokulture bile su negativne. Od svih testiranih autoantitela dokazano je prisustvo antimito hondrijskih antitela u titru 1:20+. Ostali rezultati rutinskih biohemijskih analiza su u granicama referentnih vrednosti. Serološke reakcije na HBV, HCV, HIV, EBV, Adenoviruse, CMV, VZV, HSV, *Morbille*, *Rubeolu*, *Coxsackie viruse*, *Francisellu tularensis*, *Salmonellu typhi*, *Brucellu*, Parvo B-19 virus, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidiju pneumoniae*, *Coxiellu* su negativne. U testu indirektnе imunofluorescence na toksoplazmozu dobija se nalaz antitela klase IgM +, dok su antitela klase IgG negativna.

Punkcijom limfnih žlezda iz regije vrata i aksilarno dobijen nespecifičan nalaz karakterisan prisustvom dominantnih limfocita uz retko prisustvo imunoblasta, retikularnih i makrofagnih ćelija. U mijelogramu se vidi normocelularna kostna srž sa očuvanom eritropoezom, trombocitopoezom, nadraženom i lako usporenom granulopoezom sa lakom limfoplazmocitozom. Ispitivanjem klonalnosti limfocita nije nađeno prisustvo dominantnog klona B limfocita. Ehosonografski pregled vrata ukazuje na nalaz uvećanih limfnih žlezda u grupama obostrano uz sternokleidomastoidni mišić, supraklavikularno levo, submandibularno obostrano, kao i u parotidnim žlezdama (intraglandularno) obostrano, dok se u pojedinim žlezdama uočava i nekroza. Radiografskim pregledom pluća i gastroduodenuma dobija se normalan nalaz, a ehosonografski se u trbuhu uočava nalaz koji ukazuje na akalkulozni holecistitis. Na KT pregledu grudnog koša zapaža se nalaz diskretnih pleuralnih izliva obostrano, a KT pregled trbuha ukazuje na nalaz slobodne tečnosti periholecistno uz zadebljan zid žučne kese. KT pregled glave je normalan, kao i MR pregled glave i endokranijuma. Ehokardiografski nalaz je normalan. Elektrofiziološka ispitivanja CNS ne ukazuju na organsko oboljenje.

Klinički tok nakon prijema karakteriše febrilnost i dalje uvećanje limfnih žlezda na vratu i pored sprovođenja antitoksoplazmозne terapije, pojava intenzivnijeg eritema na licu, a neposredno posle toga i makulo-papulozne ospe, najpre na glavi i licu, koja se potom propagirala na trup i ekstremitete, okončavši evoluciju tokom tri dana povlačeći se redosledom pojavljivanja. Sledećih dana se javlja mučnina uz pojavu bola u trbuhu, što je praćeno porastom serum-

skih aminotransferaza (AST 1 031 U/ml, ALT 1 300 U/ml), porastom alkalne fosfataze, laktat dehidrogenaze i gama-glutamil transferaze (ovaj nalaz se podudara sa nalazom UZ i KT karakteristika holecistitisa, ali i uvećanja limfnih žlezda paraaortno), a javlja se i trombocitopenija uz održavanje postojeće leukopenije. Visoka febrilnost ponovo postaje markantna karakteristika bolesti i uz održavanje prethodnih tegoba javlja se i rekurentna groznica, difuzni bolovi u mišićima, konstatuje se hepatosplenomegalija i ponovno uvećanje prethodno smanjenih, limfnih žlezda na vratu, a u laboratorijskim nalazima povećanje brzine sedimentacije eritrocita i pojava naglašene neutrofilije. Tekućoj terapiji antibioticima i antipireticima pridružuje se, zbog znakova kardiocirkulatorne disfunkcije (dispneja, cijanoza, hipotenzija), i kortikosterodina terapija. Tek posle pet dana intenzivne terapije bolesnica postaje afebrilna uz poboljšanje opšteg stanja, a u daljem toku dolazi do normalizacije fizikalnog nalaza i laboratorijskih analiza. Patološko-histološki nalaz biopsije limfne žlezde vrata ukazuje na nekrotički histiocitni limfadenitis.

Bolesnica se otpušta iz Klinike posle jednoipomesečne hospitalizacije u dobrom opštem stanju, bez tegoba uz normalan fizikalni nalaz po organskim sistemima. Rezultati laboratorijskih analiza pri otpustu su u granicama referentnih vrednosti, kao i osnovnih morfoloških pretraga. Dopunska serološka ispitivanja, u potrazi za eventualnim dokazom pokretača patogenetskih mehanizama kod KFB, ostala su negativna.

Diskusija

KFB se najčešće sreće kod mladih osoba ženskog pola, što je slučaj i sa našom bolesnicom, iako je bolest pokazana i kod osoba u osmoj deceniji života (4, 5).

Iako etiopatogeneza KFB nije potpuno poznata, većina autora je vezivala za virusnu etiologiju, navodeći *Epstein-Barr Virus* (EBV), *Human Herpes Virus 6* (HHV 6), *Parvo B-19*, HIV, virus parainfluence (6, 7). Kao mogući pokretači ove bolesti pominju se i *Toxoplasma gondi*, *Yersinia enterocolitica*, iako se eventualni etiopatogenetski faktor najčešće i ne odredi, kao u slučaju prikazane bolesnice (2, 8, 9). Od svih seroloških pretraga može se ukazati na eventualno etiološki indikativno prisustvo *Toxoplasmae gondii* gde je serološki profil mogao ukazivati na priomoinfekciju ovim parazitom i pokretanje patogenetskih mehanizama KFB, mada kontrolna serologija nije pokazala pojavu antitela IgG klase, što se može tumačiti preuranjenom dijagnostikom.

Najmarkantniji klinički znak KFB je limfadenopatija, koja se javlja u oko 85% slučajeva, a potom febrilnost koja je karakteristika 39% bolesnika sa ovom bolešću, što je i kliničko obeležje i naše bolesnice (4, 19). Limfadenopatija je pretežno cervikalna, unilateralna, prisutna u preko tri četvrtine slučajeva, ali i bilateralna i sa lokalizacijom u drugim regijama (aksila, ingvinum, intraabdominalno, medijastinum) ili u više regija istovremeno (kod naše bolesnice na

vratu i aksilarno). Limfne žlezde su obično umereno povećane (do 2 cm), ali mogu biti i izražene (7–8 cm), nefiksirane i bolne, spontano i pri palpaciji. U slučaju prikazane bolesnice najveće izmerene limfne žlezde su bile nivoa do 1,5 cm uz prisustvo izrazite bolne osetljivosti. Takođe je nađeno i, za KFB inače karakteristično, uvećanje limfnih žlezda u pljuvačnim žlezdama (posebno parotidnim žlezdama), kao i ehosonografsko registrovanje intraglandularne nekroze. Od drugih simptoma i znakova bolesti često su izraženi noćno znojenje, povraćanje, prolivi ili gubitak telesne mase, rigor mišića i mialgije, ponekad bol u truhu ili grudima, artralgije, uvećanje jetre i slezine ili abdominalna limfadenopatija (19–21). Prikazana bolesnica je imala značajne mialgije, ali i bol u truhu uz pojavu organomegalije i uvećanje limfnih žlezda u truhu. Zahvaćenost ovih organa je korelirala i sa biohumoralnim sindromom oštećenja jetre i zahvaćenosti žučnih puteva, ali je redovno praćenje nivoa kreatinin kinaze ukazivalo uvek na normalne vrednosti, što je isključivalo veliki broj oboljenja sa karakterističnom i predominantnom zahvaćenošću mišića. Opisuje se ospa koja je slična ospi kod medikamentozne alergije ili je slična rubeoli. Prikazana bolesnica je morfološki, tokom evolucije, imala vrlo karakterističnu ospu kao kod ovog entiteta, tim pre što su isključeni drugi etiološki faktori kao što su *Rubella*, *Morbille*, *Parvo B-19* infekcije i druge, ređe, infekcije koje bi mogle da se povežu za opisani egzantem. Trajanje ospe od samo tri dana, takođe, ukazuje na etiologiju koja ne pripada nabrojanim, najčešćim uzročnicima virusnih egzantema. Ponekad postoji crvenilo kože lica koje podseća na promene kod sistemskog eritemskog lupusa, što srećemo u slučaju naše bolesnice, uz podatak da su ove promene na koži prisutne i ranijih godina uz epizode febrilnog limfadenitisa ili je tim epizodama prethodilo (22, 23). Spektr promena na koži se kreće od eritemskih papula i plakova, nodula i ulceracija do facijalnog eritema (primer prikazane bolesnice) i ulceracija u usnoj duplji (24). Kod većine bolesnika sa KFB nalazi se normalna krvna slika, a u trećine se sreće leukopenija. Analizom krvne slike nađe se i trombocitopenija, anemija ili pak i pancitopenija, iako su ovi nalazi ređi. Naša bolesnica zna za leukopeniju koja datira od vremena prvih epizoda febrilnog limfadenitisa, ali je leukopenija i u sadašnjoj bolesti prisutna. U akutnom ataku tokom hospitalizacije, koji ima tipične kliničke karakteristike KFB, pridružuje se i trombocitopenija, koja ovaj klinički spektar upotpunjuje. Ponekad (do četvrtine slučajeva) nalaze se i atipični limfociti (25, 26). Sedimentacija eritrocita je najčešće normalna ili umereno ubrzana, a čest je i nalaz povišenih serumskih aminotransferaza i laktat-dehidrogenaze, što su i kod naše bolesnice jedina odstupanja u enzimskom statusu tokom hospitalizacije, u momentu akutnog ataka bolesti. U mijelogramu se nalaze u povišenom broju makrofagi, bez nalaza atipičnih ćelija sa fagocitozom, odnosno nalaz mijelograma ne pokazuje karakteristične ili patognomonične znake za KFB (21, 23, 24). Antinukleusna antitela, reumatoidni faktor su negativni, mada se veoma retko opisuje prolazni porast antitela prema DNK. Neki od ovih na-

laza autoantitela je izostao u slučaju prikazane bolesnice, ali je registrovano prisustvo antimito hondrijskih antitela. Kod rekurentnih oblika bolesti, nakon duže evolucije, ponekad se razvija slika sistemskog eritemskog lupusa (12, 13). Serološke reakcije na EBV, CMV, HIV, toksoplazmozom su najčešće negativne, ali važne za diferencijalnu dijagnozu i neophodne u ispitivanju bolesnika sa KFB. Slučaj naše bolesnice će ostaviti eventualnu dilemu etiološke povezanosti sa infekcijom *Toxoplasma gondii*.

Histološka slika je karakteristična i s obzirom na nespecifičnost kliničkih znakova bolesti, presudna za dijagnozu ovog oboljenja. Makroskopskim pregledom se na preseku limfnog čvora zapažaju nekrotični fokusi, bilo pojedinačni ili multipli (1, 3, 5). Mikroskopski, pak, zapaža se parakortikalna lokalizacija nekrotičnih fokusa uz histiocitni infiltrat. U slučajevima kada je infiltrisana i kapsula česta je perinodalna infiltracija. Nekrotični fokusi sadrže eozinofilni nekrotički materijal sa fragmentima ćelijskih jedara (10, 12). Predominantne ćelijske populacije su fagocitni i nefagocitni histiociti, limfoblasti, kao i monociti koji liče na plazma-ćelije i koje okružuju fokuse centralne nekroze. Fagocitni histiociti sadrže kariorektni nukleusni, kao i eozinofilni materijal (1, 5). Imunoblasti su raspoređeni na periferiji lezija, ponekad i u jako velikom broju. Karakteristično je da nema plazmocita kao i neutrofila. Sreću se i fibrinoidni trombi u malim krvnim sudovima (3, 9). Opis histološke slike ekstirpirane limfne žlezde u slučaju prikazane bolesnice je karakterističan, sa prisutnim gotovo svim elementima histološke dijagnoze ove bolesti. To je i u našem slučaju definitivno odredilo dijagnozu bolesti, koja je otvarala klasične diferencijalnodijagnostičke dileme kada je ovaj entitet u pitanju.

Dijagnoza KFB se postavlja histološkim pregledom ekstirpirane limfne žlezde, koji je karakterističan i različit od većine drugih etioloških entiteta, čime se mogu isključiti mnoge druge bolesti sa sličnom simptomatologijom, pre svih limfomi ili tuberkuloza. Ponekad je diferencijalna dijagnoza na osnovu histološke slike teška prema tuberkulozi, Kawasaki sindromu ili prema promenama koje se sreću u sistemskom eritemskom lupusu. U dijagnostičkom smislu je sve više u upotrebi aspiraciona biopsija limfnih žlezda, ali ona ne mora uvek biti reprezentativna, te iziskuje naknadnu ekstirpaciju žlezde (20, 24).

Specifična terapija za KFB ne postoji. Bolest se pojavljuje spontano tokom jednog do četiri meseca, ali u retkim prilikama može trajati i duže. Epizoda bolesti kod naše bolesnice je, verovatno, retrogradnom analizom rekurentne febrilnosti i limfadenopatije trajala nekoliko meseci. U fazi evolucije bolesti terapija je simptomatska, počev od antipiretika, nesteroidnih antireumatika, kortiko-steroida, mada je zapažen slab učinak kortikosteroidne terapije kao i u primeru naše bolesnice. Klinička rezolucija u momentu akutnog ataka bolesti se odigrava nakon pet dana od započinjanja intenzivne terapije (antibiotici, imunoglobulini, pa i kortikosteroidi u inicijalno najvišim dozama), uz održavanje simptoma i znakova bolesti u punom intenzitetu, uprkos očekivanju da se ti efekti postignu prvih dana od započinjanja terapije (23, 25, 26). Izostao je i očekivani antipiretski učinak, nakon parenteralne primene antipiretika, što se retko sreće u mnoštvu drugih entiteta febrilnosti i limfadenopatije. Prognostički najveći broj bolesnika okonča oboljenje povoljno i samo neznatan broj može završiti letalno. Ponekad bolest može imati relapse tokom više godina, a izvestan broj razvije i sistemski eritemski lupus pa je evolutivnost, takođe, produžena (19, 20). Postavlja se pitanje da li je sadašnja epizoda kod naše bolesnice i prva, s obzirom na podatak o dvema epizodama tokom prethodnih godina, čijom retrogradnom kliničkom analizom, učinkom tada primenjene terapije i odsustvom etioloških dokaza može da se pokaže tipična klinička prezentacija KFB i u tim prilikama (1995. i 1997. godine).

Zaključak

Prikazana KFB podseća nas na retko oboljenje, koje treba imati na umu u diferencijalnoj dijagnostici limfadenopatije i febrilnosti, koja je, pak, jedan od najčešćih sindroma u kliničkoj medicini, posebno u infektologiji. Nepoznavanje ovih, kao i mnogih drugih stanja, vodi u dijagnostičku i terapijsku konfuziju, koja je neželjena, jer se bolest može zamisliti sa limfomima, tuberkulozom limfnih žlezda ili sistemskim eritemskim lupusom. Histološke karakteristike su od odlučujućeg dijagnostičkog značaja pa, u svim slučajevima nejasne febrilnosti sa limfadenopatijom, treba učiniti ekstirpaciju i patološko-histološki pregled limfne žlezde.

L I T E R A T U R A

1. *Imamura M, Ueno H, Matsuura A, Kamiya H, Suzuki T, Kikuchi K, et al.* An ultrastructural study of subacute necrotizing lymphadenitis. *Am J Pathol* 1982; 107(3): 292-9.
2. *Kikuchi M, Yoshizumi T, Nakamura H.* Necrotizing lymphadenitis: possible acute toxoplasmic infection. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1977; 376(3): 247-53.
3. *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.
4. *Dorfman RF, Bery GJ.* Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis: an analysis of 108 cases with emphasis on differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 1988; 5(4): 329-45.
5. *Turner RR, Martin J, Dorfman RF.* Necrotizing lymphadenitis. A study of 30 cases. *Am J Surg Pathol* 1983; 7(2): 115-23.
6. *Klippel JH, Decker JL.* Epstein-Barr virus antibody and lymphocyte tubuloreticular structures in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1973; 2(7837): 1057-8.

7. *Sumiyoshi Y, Kikuchi M, Ohshima K, Yoneda S, Kobari S, Takeshita M, et al.* Human herpesvirus-6 genomes in histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease) and other forms of lymphadenitis. *Am J Clin Pathol* 1993; 99(5): 601-14.
8. *Bradford WD, Noce PS, Gutman LT.* Pathologic features of enteric infection with *Yersinia enterocolitica*. *Arch Pathol* 1974; 98(1): 17-22.
9. *Feller AC, Lennert K, Stein H, Bruhn HD, Wuthe HH.* Immunohistology and aetiology of histiocytic necrotizing lymphadenitis. Report of three instructive cases. *Histopathology* 1983; 7(6): 825-39.
10. *Dorfman RF.* Histiocytic necrotizing lymphadenitis of Kikuchi and Fujimoto. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111(11): 1026-8.
11. *Unger PD, Rappaport KM, Strauchen JA.* Necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease). Report of four cases of an unusual pseudolymphomatous lesion and immunologic marker studies. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111(11): 1031-4.
12. *Asano S, Akaike Y, Muramatsu T, Wakasa H, Yoshida H, Kondou R, et al.* Necrotizing lymphadenitis: a clinicopathological and immunohistochemical study of four familial cases and five recurrent cases. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1991; 418(3): 215-23.
13. *Kuo TT.* 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(7): 798-809.
14. *Stani J.* Cytologic diagnosis of reactive lymphadenopathy in fine needle aspiration biopsy specimens. *Acta Cytol* 1987; 31(1): 8-13.
15. *Sumiyoshi Y, Kikuchi M, Takeshita M, Ohshima K, Masuda Y.* Alpha-interferon in Kikuchi's disease. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1991; 61(3): 201-7.
16. *Henter JI, Elinder G, Soder O, Hansson M, Andersson B, Andersson U.* Hypercytokinemia in familial haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1991; 78(11): 2918-22.
17. *Kubota M, Tsukamoto R, Kurokawa K, Imai T, Furusho K.* Elevated serum interferon gamma and interleukin-6 in patients with necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease). *Br J Haematol* 1996; 95(4): 613-5.
18. *Kung IT, Ng WF, Yuen RW, Chan JK.* Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis. Diagnosis by fine needle biopsy. *Acta Cytol* 1990; 34(3): 323-8.
19. *Smith KG, Becker GJ, Busmanis I.* Recurrent Kikuchi's disease. *Lancet* 1992; 340(8811): 124.
20. *Nieman RB.* Diagnosis of Kikuchi's disease. *Lancet* 1990; 335(8684): 295.
21. *Bailey EM, Klein NC, Cunha BA.* Kikuchi's disease with liver dysfunction presenting as fever of unknown origin. *Lancet* 1989; 2(8669): 986.
22. *Bowness P, Dutoit SH.* Kikuchi's disease as a cause of fever and cervical lymphadenopathy. *J Infect* 1988; 16(3): 310-1.
23. *Pearl D, Strauchen JA.* Kikuchi's disease as a cause of fever of unknown origin. *N Engl J Med* 1989; 320(17): 1147-8.
24. *Chan JKC, Saw D.* Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease). A clinicopathologic study of 9 cases. *Pathology* 1986; 18(1): 22-8.
25. *Kapadia V, Robinson BA, Angus HB.* Kikuchi's disease presenting as fever of unknown origin. *Lancet* 1989; 2(8678-8679): 1519-20.
26. *Kutty MK, Anim JT, Sowayan S.* Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease) in Saudi Arabia. *Trop Geogr Med* 1991; 43(1-2): 68-75.

Rad je primljen 11. IX 2002. god.

Abstract

Đokić M, Begović V, Bojić I, Tasić O, Stamatović D. *Vojnosanit Pregl* 2003; 60(5): 625-630.

KIKUCHI-FUJIMOTO DISEASE

Kikuchi-Fujimoto disease (KFD), also known as histiocytic necrotizing lymphadenitis, is a benign disorder characterized histologically by necrotic foci surrounded by histiocytic aggregates, and with the absence of neutrophils. KFD was recognized in Japan, where it was first described in 1972. The disease is most commonly affecting young women. The cause of the disease is unknown, and its exact pathogenesis has not yet been clarified. Many investigators have postulated viral etiology of KFD, connecting it with Epstein Barr virus, human herpes simplex virus 6 parvo B 19, but also with toxoplasmic infection. Kikuchi-Fujimoto disease is usually manifested with lymphadenopathy and high fever, and is associated with lymphopenia,

splenomegaly, and hepatomegaly with abnormal liver function tests, arthralgia, and weight loss. The disease has the tendency of spontaneous remission, with mean duration of three months. Single recurrent episodes of KFD have been reported with many years' pauses between the episodes. Kikuchi-Fujimoto disease may reflect systemic lupus erythematosus (SLE), and self-limited SLE-like conditions. Final diagnosis could only be established on the basis of typical morphological changes in the lymph node, and lymph node biopsy is needed for establishing the diagnosis. Lymphadenopathy in a patient with fever of the unknown origin could provide a clue to the diagnosis of lymphoma, tuberculosis, metastatic carcinoma, toxoplasmosis and infectious mononucleosis. As KFD does not have any classical clinical features and laboratory characteristics, it may lead to diagnostic confusion and erroneous treatment. We described a case of KFD, and suggested that this disease should be considered as a possible cause of fever of the unknown origin with lymphadenopathy.

Key words : histocytic necrozing lymphadenitis; fever; blood cell count; blood chemical analysis, antibiotics; adrenal cortex hormones; treatment outcome.