

Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)**Acta Haematologica Polonica**journal homepage: [www.elsevier.com/locate/achaem](http://www.elsevier.com/locate/achaem)**Kazuistyka/Case report**

# Choroba Kikuchi i Fujimoto: opis dwóch nowych polskich przypadków i aktualny przegląd piśmiennictwa



## Kikuchi-Fujimoto disease: report of two new Polish cases and review of the current literature

Agata Tyczyńska<sup>1,\*</sup>, Agnieszka Giza<sup>2</sup>, Anna Kalicka<sup>3</sup>, Paweł Pikiel<sup>4</sup>, Jacek Kowalski<sup>3</sup>, Krzysztof Leśniewski-Kmak<sup>1,5</sup>, Aleksander Skotnicki<sup>2</sup>, Jan Maciej Zaucha<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> Oddział Radioterapii i Onkologii Klinicznej Gdynskie Centrum Onkologii, Kierownik: dr n med. Krzysztof Leśniewski-Kmak, Gdynia, Polska

<sup>2</sup> Klinika Hematologii Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kierownik: prof. dr hab. Aleksander Skotnicki, Kraków, Polska

<sup>3</sup> Zakład Patomorfologii Szpitala im św. Wojciecha na Zaspie, Kierownik: lek. Artur Antolak, Gdańsk, Polska

<sup>4</sup> Oddział Chirurgii Onkologicznej Gdynskie Centrum Onkologii, Kierownik: prof dr hab. Wiesław J. Kruszewski, Gdynia, Polska

<sup>5</sup> Zakład Propedeutyki Onkologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, Kierownik: prof dr hab. Wiesław J. Kruszewski, Gdańsk, Polska

**INFORMACJE O ARTYKULE****Historia artykułu:**

Otrzymano: 25.07.2013

Zaakceptowano: 18.11.2013

Dostępne online: 28.11.2013

**Słowa kluczowe:**

- choroba Kikuchi i Fujimoto
- limfadenopatia
- zapalenie węzłów chłonnych

**Keywords:**

- Kikuchi-Fujimoto disease
- Lymphadenopathy
- Lymphadenitis

**A B S T R A C T**

Kikuchi-Fujimoto disease (KFD, histiocytic necrotizing lymphadenitis) is benign and self-limited cervical lymphadenopathy with accompanied mild fever. Disorder mostly affects young adults, rarely children mainly in Asia. The etiology of KFD is unknown but it is thought to be an autoimmune or inflammatory process triggered by viral infection in susceptible individuals. The minimal criteria required for the diagnosis of KFD include the presence of paracortical clusters of plasmacytoid dendritic cells admixed with karyorrhectic bodies and crescentic histiocytes. KFD does not require specific treatment except from antipyretics and anti-inflammatory medications. Here we present two new cases of KFD described in Poland together with the review of current literature.

© 2013 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

\* Adres do korespondencji: Szpital Morski im. PCK, Oddział Onkologii Klinicznej, ul. Powstania Styczniowego 1, 81-519 Gdynia, Polska. Tel.: +48 501 348 850, +48 660 445 478.

Adres email: [agata.bartoszek@gmail.com](mailto:agata.bartoszek@gmail.com) (A. Tyczyńska).

## Wstęp

Choroba Kikuchi i Fujimoto (KFD) jest niezwykle rzadkim samoograniczającym się schorzeniem objawiającym się jednostronną limfadenopatią szyjną zwykle o wielkości 2–4 cm, ale sięgającą nawet do 6 cm. Często towarzyszy jej stan podgorączkowy i nocne poty. Najczęściej występuje u młodych kobiet (20–30 lat), głównie rasy azjatyckiej, choć może także pojawiać się u dzieci. Częściej chorują kobiety – w literaturze stosunek opisanych przypadków kobiet do mężczyzn wynosi 4:1, chociaż ostatnie doniesienia sugerują podobną zachorowalność u kobiet i mężczyzn [1–3]. W Europie choroba występuje sporadycznie – opisano kilkanaście przypadków, w tym w Polsce dziewięć (1996–2012) [4–8]. Etiologia schorzenia jest nieznana, choć istnieje kilka hipotez (zapalnych, autoimmunologicznych, rozrostowych). Po raz pierwszy schorzenie zostało opisane niezależnie przez dwóch autorów Masahiro Kikichi [9] i Y. Fujimoto [10] w 1972 roku w Japonii, jako zapalenie węzłów chłonnych z ogniskową proliferacją układu siateczkowego i z towarzyszącą histiocytozą oraz rozpadem jądrowym komórek. Ze względu na rzadkość występowania, szczególnie w naszym regionie świata, a jednocześnie podobieństwo objawów klinicznych do tych, które występują w przebiegu chorób rozrostowych układu chłonnego, może ono stwarzać trudności diagnostyczne. W pracy przedstawiono kryteria diagnostyczne choroby Kikuchi i Fujimoto oraz przebieg kliniczny choroby u dwóch pacjentek diagnozowanych z powodu limfadenopatii szyjnej w Gdyńskim Centrum Onkologii i Klinice Hematologii w Krakowie.

## Opis przypadków

### Przypadek 1

W drugiej połowie października 2011 roku 27-letnia kobieta wyczuła przypadkowo podczas porannej toalety powiększone do 2,5 cm węzły chłonne zauszne i potyliczne po stronie lewej twarde, nieprzesuwalne, niebolesne. W badaniu podmiotowym podała, że do powiększenia węzłów chłonnych musiało dojść w ciągu ostatnich 10–14 dni. Nie kontrolowała temperatury ciała, ale skarżyła się na uczucie zmęczenia, nie schudła. Dwa miesiące przed powiększeniem węzłów chłonnych chora miała zapalenie gardła nieleczone farmakologicznie. Na stałe przyjmowała Euthyrox z powodu choroby Hashimoto (od października 2008). W lutym 2008 roku została poddana obustronnej tonsillektomii, w wieku 16 lat pacjentce usunięto dolne ósme zęby trzonowe, a górne odpowiednio w roku 2007 i 2010. Wszystkie zabiegi były wykonane w znieczuleniu miejscowym, bez powikłań.

Kobieta zgłosiła się do lekarza pierwszego kontaktu, a ten, podejrzewając chorobę rozrostową, skierował ją na badanie ultrasonograficzne (USG) szyi (15.11.2011), w którym stwierdzono 2 grupy powiększonych węzłów chłonnych szyjnych: zausznych i wzdłuż MOS (razem około 15 węzłów chłonnych) po stronie lewej, z czego największy wyczuwalny o średnicy 25 × 9 mm. Po stronie lewej w okolicy nad- i podobojczykowej oraz po stronie prawej nie stwierdzono

powiększonych węzłów chłonnych. Chorą skierowano na biopsję cienkoigłową i uzyskano obfity materiał cytologiczny wyłącznie limfatycznego pochodzenia (mniejsze i większe limfocyty) z pojedynczymi komórkami żernymi. Całość obrazu sugerowała odczynowe obrzmienie węzła. Z tego względu chorej zalecono roksytromycynę 150 mg dwa razy dziennie przez 5 dni. W morfologii krwi obwodowej, łącznie z rozmazem mikroskopowym nie stwierdzono zmian, odczyn Biernackiego oraz stężenie białek ostrej fazy (CRP) mieściły się w granicach normy. Również inne badania biochemiczne, w tym ocena aktywności dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH), mieściły się w granicach normy. Badania serologiczne w kierunku toksoplazmozy, wirusa cytomegalii oraz Epsteina i Barr były negatywne. W badaniu rentgenowskim (RTG) klatki piersiowej i USG jamy brzusznej nie stwierdzono odchyłań. W tym samym czasie obrzęk węzłów chłonnych narastał i stał się bolesny. W ciągu miesiąca wielkość zmian podwoiła się. Wówczas, podejrzewając jednak chorobę rozrostową układu chłonnego, zdecydowano o resekcji węzła chłonnego w całości celem wykonania szczegółowego i pełnego badania histopatologicznego.

Dokonano częściowego pobrania węzła, który nietypowo był bardzo przekrwiony i bolesny. Zabieg powikłany był miejscowym krwakiem oraz dwudniową gorączką do 39,0°C. Krwiak ewakuowano, a pacjentce zalecono klindamycynę przez 5 dni.

Do badania histopatologicznego nadesłano 3 fragmenty węzła chłonnego o łącznych wymiarach 1,5 × 1,5 × 0,5 cm, a w największym z nich uwidoczniło skupienia jaśniejszych komórek z drobnymi ogniskami martwicy i licznymi ciałkami apoptotycznymi bez nacieku granulocytarnego. Badanie histopatologiczne węzła chłonnego wykazało w strefie przykoroowej zlewające się ze sobą obszary martwicy oraz występowanie skupisk komórek dendrytycznych przypominających plazmocyty wraz z pozostałościami rozpadłych jąder komórkowych i histiocytami. Wykluczało to rozpoznanie choroby rozrostowej, a sugerowało obecność choroby KFD.

W trakcie obserwacji po około 4 tygodniach stwierdzono powolne zmniejszanie się obrzęku i ustąpienie dolegliwości bólowych. W drugiej połowie stycznia 2012 na wizycie kontrolnej stwierdzono 3 pojedyncze węzły chłonne wyczuwalne po stronie lewej. Największy zauszny o wymiarach około 1,5 × 1,5 cm był niebolesny, twarde, nieprzesuwalny. Pozostałe dwa szyjne zmniejszone do około 1,5 × 1,0 cm również niebolesne, twarde i nieruchome. Chora nie zgłosiła żadnych nowych objawów i dolegliwości, nie zażywała leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych. Ponownie przeprowadzone badania dodatkowe krwi w tym serologiczne w kierunku zapalenia wirusowego wątroby typu B i C były negatywne, wykluczono zakażenie wirusem HIV.

W kolejnych tygodniach zmiany węzłowe zmniejszały się samoistnie. W badaniu fizykalnym także nie stwierdzono obrzęku ani bolesności. W kontrolnym badaniu USG szyi (12.03.2012) nie uwidoczniło powiększonych węzłów chłonnych. Choroba ustąpiła samoistnie bez trwałych następstw.

### Przypadek 2

Pod koniec 2010 roku 20-letnia chora zauważyła powiększony węzeł chłonny szyjny wielkości około 2 cm. Był on

początkowo bolesny, po około dwóch tygodniach ból ustąpił. Dolegliwościom tym nie towarzyszyły żadne objawy ogólne, w szczególności gorączka, poty nocne ani spadek masy ciała. Chora zgłosiła się do lekarza rodzinnego, który wykonał podstawowe badania i zalecił konsultację laryngologiczną. Wskaźniki procesu zapalnego (liczba leukocytów, OB i CRP) mieściły się w granicach normy. Laryngolog zalecił jednak stosowanie antybiotyku – amoksycyliny. Wobec braku regresji węzła chłonного po antybiotykoterapii pacjentkę skierowano w lutym 2011 roku do Kliniki Hematologii w Krakowie celem dalszej diagnostyki.

W badaniu podmiotowym chora podała jedynie uczucie osłabienia trwające około miesiąca oraz objawy przeziębienia – innych dolegliwości nie zgłaszała. W badaniu przedmiotowym stwierdzono obecność węzła chłonного szyjnego prawego, twardego, przesuwalnego względem podłoża. Pozostałe obwodowe węzły chłonne były niepowiększone, podobnie wątroba i śledziona. Parametry morfologii krwi obwodowej, biochemiczne, w tym próby wątrobowe i nerkowe oraz aktywność dehydrogenazy mleczanowej mieściły się w granicach normy. Badania serologiczne w kierunku toksoplazmozy, wirusa cytomegalii oraz wirusa Epsteina i Barr były ujemne. W badaniach obrazowych (RTG klatki piersiowej i USG jamy brzusznej) nie wykazano powiększonych węzłów chłonnych ani organomegalii. W badaniu USG szyi stwierdzono w łańcuchu szyjnym po stronie prawej węzeł chłonny wielkości ok. 22 × 15 mm, z patologicznym unaczynieniem. Z tego względu zalecono usunięcia węzła chłonного do badania histopatologicznego.

Do badania przesłano kilka nieregularnych zgniecionych fragmentów, o największym wymiarze ok. 16 mm, obejmujących tkankę węzła chłonного z przyległą tkanką włóknistotuszczową. W węźle stwierdzono obecność bardzo rozległych, nieregularnych obszarów martwicy z licznymi ciałkami apoptotycznymi, ale bez ropienia. Na obrzeżach martwicy widoczne były ławicowe skupienia histiocytów CD68+ (niektóre o morfologii *crescenthistiocytes*), komórek monocytoidnych oraz limfocytów, prawie wyłącznie T, CD3+, głównie średnich i większych. Część komórek (monocytoidnych, histiocytów) wykazywała koekspresję mieloperoksydazy (MPO). W niewielkich polach węzła poza martwicą można było wykazać podział na strefę B CD20+ i parakortykalną CD3+. Obraz histologiczny odpowiadał chorobie KFD.

Zalecono obserwację. Pacjentka po miesiącu zgłosiła się do kontroli bez żadnych objawów i dolegliwości. W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono powiększonych węzłów chłonnych. W badaniach laboratoryjnych parametry krwi obwodowej i aktywność LDH mieściły się w granicach normy. Po 3 miesiącach kontrolne badanie USG szyi i jamy brzusznej nie wykazało obecności powiększonych węzłów chłonnych. Choroba ustąpiła samoistnie, chora nie wymagała leczenia.

## Omówienie

Choroba Kikuchi i Fujimoto została po raz pierwszy opisana w 1972 w populacji azjatyckiej [1], natomiast pierwsza publikacja opisująca chorych rasy białej została przedstawiona przez Pileri i wsp. w 1982 [11]. Obejmowała ona 27

przypadków, z czego 23 pacjentów pochodziło z Niemiec Zachodnich, po jednym z Włoch, Hiszpanii, Iranu i Korei. W latach 1991–2007 opisano ogółem 330 chorych cierpiących na KFD (50% – Azja i Daleki Wschód, 27% – Europa, Polska 10%, 7% – USA) [2]. W latach 2007–2012 opisano kolejnych 20 przypadków KFD na świecie: 13 kobiet [8, 12, 13], 4 mężczyzn [14–16], 1 dziewczynka i 2 chłopców [12, 17]. U wszystkich chorych stwierdzono limfadenopatię szyjną – jedno- bądź znacznie rzadziej obustronną, z towarzyszącymi objawami grypopodobnymi. U wszystkich doszło do samoistnego wyleczenia, tylko niektórzy wymagali niesterydowych leków przeciwzapalnych i kortykosterydów celem łagodzenia objawów klinicznych. W 3% przypadków choroba ma charakter nawrotowy [3, 13]. Interesujące jest współistnienie u 3 kobiet (17-, 19- i 30-letniej) z tych 20 chorych choroby Hashimoto, która również występowała u naszej chorej [18–20]. W Polsce w latach 1996–2012 opisano w sumie 9 przypadków, z czego 8 dotyczyło kobiet i 1 mężczyzny, w większości młodych, średnia wieku wynosiła 27,9 roku [4–7]. W większości przypadków limfadenopatia dotyczyła węzłów chłonnych szyjnych w towarzystwie objawów grypopodobnych, a sama choroba przebiegała bez powikłań. U wszystkich pacjentów rozpoznanie zostało ustalone na podstawie badania histopatologicznego.

Przebieg choroby jest łagodny. Dotychczas na świecie zanotowano 3 przypadki śmiertelne, u których w badaniu pośmiertnym stwierdzono aktywną postać KFD: 38-letni mężczyzna z uogólnioną limfadenopatią i nagłą niewydolnością krążenia, 19-miesięczny chłopiec z chorobą przebiegającą z wysoką gorączką oraz Azjatka po przeszczepieniu nerki [1, 21].

Przebieg kliniczny przedstawionych przypadków sugerował rozwój choroby rozrostowej układu chłonного. Jednostronna szyjna limfadenopatia u młodych kobiet narastająca mimo zastosowanego leczenia przeciwbakteryjnego jest dość charakterystyczna dla chłoniaka Hodgkina lub rzadziej nie-Hodgkina. W KFD, tak jak to miało miejsce u naszych pacjentek, limfadenopatia pojawia się nagle, zwykle jest jednostronna, dotyczy głównie węzłów chłonnych szyjnych (80% przypadków), najczęściej tylnych (65–70% przypadków) [2, 3, 22]. Węzły chłonne są zwykle niebolesne i twarde, czasem bywają tkliwe (przypadek 2) lub sprężyste, lekko ruchome, zazwyczaj wielkości 2–3 cm, ale zdarzają się skupiska sięgające do 6 cm. W większości przypadków chorobie towarzyszy gorączka i objawy grypopodobne, znacznie rzadziej (7–10%) wysypka, utrata masy ciała, ból głowy, a jeszcze rzadziej (<7%): nudności, wymioty, biegunka, złe samopoczucie, zmęczenie, bóle stawów, mięśni, nocne poty, ból klatki piersiowej i brzucha, a nawet duszność [23–25]. Wysypka skórna podobna jest do wysypki w różyczce i może przypominać toczeń układowy. Jednak u części, podobnie jak i u naszych chorych, nie występują wyraźne objawy ogólne [3]. W badaniach laboratoryjnych u połowy pacjentów stwierdza się leukopenię, a u ¼ atypową limfocytosę obwodową sugerującą zakażenie wirusowe, rzadziej anemię [1, 24, 26]. W pojedynczych przypadkach może występować leukocytoza neutrofilowa. Odczyn Biernackiego i białko C-reaktywne mogą być podwyższone, a zwiększona aktywność LDH może sugerować zajęcie wątroby lub aktywną chorobę rozrostową. U części chorych,

tak jak u naszych, nie stwierdza się żadnych odchyień w badaniach laboratoryjnych. W nielicznych przypadkach w obrazie nasilonych objawów zapalnych występują niespecyficzne odchylenia w badaniu neurologicznym, co może nasuwać podejrzenie aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, ostrej ataksji mózdkowej czy zapalenia mózgu [1, 3, 27]. U wszystkich chorych w badaniach obrazowych (USG, TK, MRI) stwierdzano powiększenie węzłów chłonnych, najczęściej szyjnych.

Podstawą rozpoznania choroby KFD jest badanie histopatologiczne węzła chłonnego. Biopsja cienkoigłowa, co potwierdza opis pierwszego przypadku, nie pozwala na postawienie właściwego rozpoznania. W chorobie KFD w badaniu histopatologicznym stwierdza się całkowicie zaburzoną architekturę węzła, przykorową martwicę, zaś w środkowej części niejednorodnie, czasami zlewające się ogniska nekrozy w różnym stadium. Widoczne są: histiocyty z półksiężycowatymi jądrami, rozpadające się komórki z nierównomiernie rozłożoną chromatyną w cytoplazmie sugerujące apoptozę lub martwicę, histiocyty i makrofagi z sfagocytowanymi resztkami zniszczonych limfocytów. Inne widoczne komórki to przeważnie T-limfocyty, rzadziej monocyty, makrofagi, immunoblasty i znikoma ilość B-limfocytów [7, 22, 28].

Opisano trzy typy zmian histologicznych obserwowanych w przebiegu choroby Kikuchi i Fujimoto, które prawdopodobnie są różnymi jej etapami [7, 28]. We wczesnym etapie, w którym dominują zmiany proliferacyjne, stwierdza się liczne immunoblasty w strefie przykorowej, co nakazuje różnicować ten etap z chłoniakiem wielkokomórkowym. Immunoblasty są wymieszane z histiocytami i komórkami dendrytycznymi przypominającymi plazmocyty, natomiast pozostałości rozpadłych jąder komórkowych (ciałka kariorekcyjne) często są rozproszone w pobliżu tych komórek dendrytycznych, a martwica w tej chorobie często widoczna jest w obszarach skupisk tych komórek. Drugi etap zwany martwiczym jest najczęstszy, cechuje się występowaniem w strefie przykorowej węzła chłonnego zlewających się ze sobą obszarów martwicy. W obszarach tych nie ma neutrofilii, natomiast obfite masy rozpadłych jąder komórkowych otoczone są naciekiem komórek jednojądrowych, z których histiocyty wykazują nasiloną aktywność żerną. Ostatni etap to zmiany ksantomatyczne, będące wyrazem zdrowienia. Na tym etapie choroby węzeł chłonny jest bardzo rzadko usuwany, zawiera liczne histiocyty piankowate i mało immunoblastów. Martwica może być widoczna w tej fazie.

Niezbędnym kryterium do rozpoznania choroby Kikuchi i Fujimoto jest stwierdzenie w strefie przykorowej węzła chłonnego skupisk komórek dendrytycznych przypominających plazmocyty wraz z pozostałościami rozpadłych jąder komórkowych i histiocytami; w obszarach nieobjętych tymi zmianami widoczny jest obraz przypominający zmiany w przebiegu zakażenia wirusowego. Badania immunohistochemiczne dowodzą obecności limfocytów T CD8+ i CD4+ oraz histiocytów (dodatnie barwienia w kierunku MPO) i CD68.

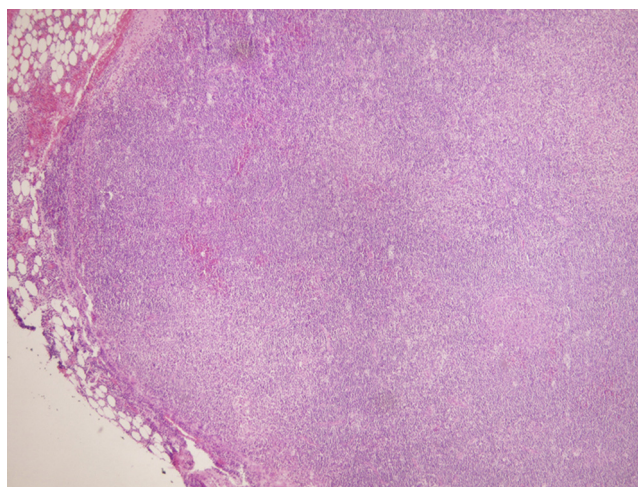
Diagnostyka różnicowa obejmuje zmiany w węzłach chłonnych w przebiegu tocznia układowego rumieniowatego (SLE) oraz chłoniaków nieziarnicznych. Masywna martwica, obecność ciałek hematoksylinowych, plazmocytów lub neutrofilii występują również w aktywnym SLE [22, 25, 29].

U naszych chorych nie było żadnych podstaw do rozpoznania SLE, choć należy zwrócić uwagę na współistniejące schorzenia autoimmunologiczne, jak u pierwszej pacjentki – chorobę Hashimoto. Podobne przypadki chorych cierpiących na schorzenia o podłożu autoimmunologicznym opisano na świecie, w Polsce odnotowano 1 jeden przypadek z ogniskową parakeratozą skórą [5, 6, 19, 20, 22, 30]. Częstość współistnienia obu schorzeń oraz duże podobieństwo w obrazie histopatologicznym może sugerować, że hipoteza o autoimmunologicznym podłożu choroby Kikuchi i Fujimoto ma swoje uzasadnienia.

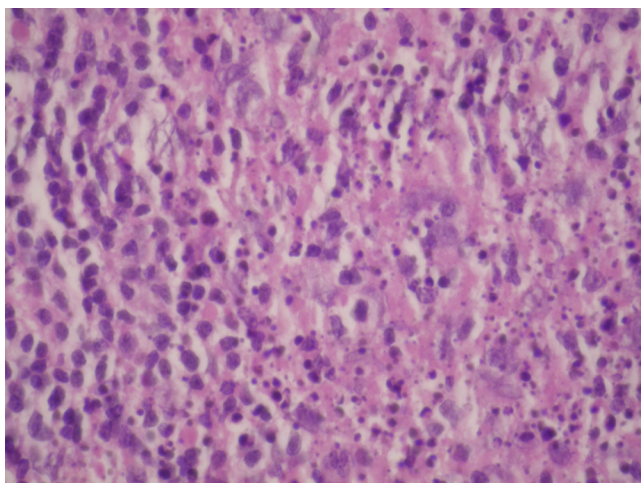
Natomiast przypadki wykazujące liczne immunoblasty mogą być pomyłone z chłoniakiem. W KFD nie stwierdza się typowych dla limfocytów B markerów immunohistochemicznych na immunoblastach, dochodzi również do utraty rearanżacji genów receptora limfocytów T i B [28]. Kolejną cechą odróżniającą KFD od chłoniaka nieziarnicznego jest przewaga limfocytów CD8+ centralnie ułożonych w stosunku do obwodowych limfocytów CD4+, mała aktywność mitotyczna, przewaga martwicy i duża ilość histiocytów, zaś od chłoniaka ziarnicznego brak komórek Reed-Sternberga i mały naciek eozynofili [1]. Pozytywny wynik barwienia immunologicznego przeciwciałem monoklonalnym Ki-M1P specyficznym dla histiocytów pozwala jednoznacznie odróżnić KFD od chłoniaka w przypadkach wątpliwych [1, 7, 27, 28].

U naszych chorych za rozpoznaniem KFD przemawiał obraz kliniczny, a przede wszystkim wynik badania histopatologicznego. U pierwszej chorej wynik histopatologiczny opisywał typowe zmiany fazy pośredniej – zmiany martwicy w przebiegu choroby Kikuchi i Fujimoto (histiocytarne martwicze zapalenie węzłów chłonnych). Widoczne są obszary zaawansowanej martwicy bogatej w masy resztek jąder komórkowych otoczonych naciekiem żernych komórek jednojądrowych. Nie stwierdzono obecności neutrofilii. Obraz histopatologiczny węzła chłonnego przypadku 1 przedstawiono na [rycinach 1-3](#).

Etiologia i patogenezę choroby KFD nie jest znana. Przebieg kliniczny oraz zmiany histologiczne sugerują etiologię wirusową. Przemawiają za tym objawy kliniczne, brak



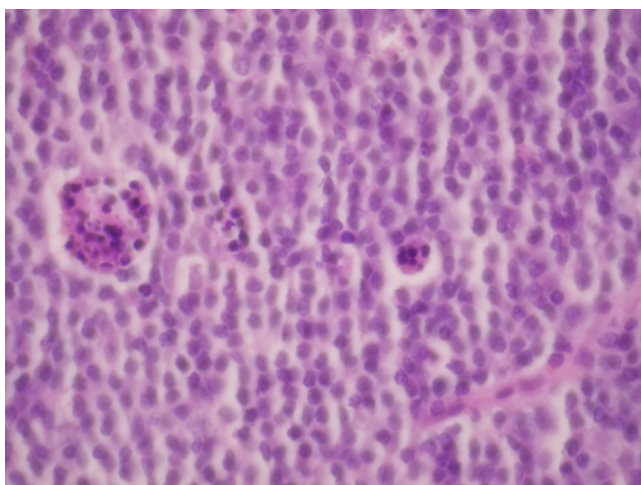
**Ryc. 1 – Niejednolite obszary martwicy w obrębie warstwy podkorowej. 400-krotne powiększenie**  
**Fig. 1 – Patchy areas of necrosis within the paracortex. 400× magnification**



**Ryc. 2 – Mieszanka szczątków jądrowych i martwicy komórek, aktywne limfocyty i piankowe makrofagi. 600-krotne powiększenie**

**Fig. 2 – Mixture of karyorrhectic nuclear debris and cells necrosis, transformed lymphocytes, and foamy macrophages. 600× magnification**

reakcji na leczenie antybiotykiem oraz, czasem, występowania nietypowej limfocytozy. Jednak do tej pory nie udowodniono, który wirus miałby tę chorobę wywoływać. Być może jej rozwój jest również zależny od odpowiedzi immunologicznej gospodarza. Interesujące są obserwacje, że KFD została opisana u pacjentów HIV- i HTLV-dodatnich [3]. Ponadto w mikroskopie elektronowym odnaleziono rurowate struktury układu siateczkowatego w cytoplazmie stymulowanych limfocytów i histiocytów. Takie same struktury występują w komórkach endotelialnych i limfocytach chorych na tocznię układowy, zapalenie wielomięśniowe, mieszaną chorobę



**Ryc. 3 – Zniszczone resztki komórkowe fagocytowane przez histiocyty. 600-krotne powiększenie**

**Fig. 3 – The karyorrhectic debris is phagocytosed by histiocytes. 600× magnification**

tkanki łącznej i inne autoimmunologiczne zaburzenia. Poza tym węzły chłonne chorych na SLE i KFD są bardzo podobne w badaniu histopatologicznym, dlatego też część autorów wysunęła hipotezę o podłożu autoimmunologicznym choroby KFD. Zgodnie z nią u podatnych osobników infekcja wirusową inicjowałaby proliferację, a następnie śmierć limfocytów T w procesie apoptozy. Pobudzone i proliferujące T-limfocyty CD8 mogą być zarówno „zabójcami”, jak i „ofiarami” w drodze nieswoistej apoptozy [3, 29].

U naszej chorej w pierwszym przypadku 8 tygodni przed zachorowaniem na KFD wystąpiły objawy infekcji wirusowej, co mogłoby potwierdzać tę hipotezę. Również u drugiej chorej występowały objawy przeziębieniowe sugerujące aktywną infekcję wirusową.

Za osobniczą podatnością do rozwoju KFD przemawiać mogą wyniki badań antygenów zgodności tkankowej przeprowadzone w Japonii u 86 pacjentów z KFD i 525 niepowiązanych zdrowych z grupy kontrolnej w reakcji łańcuchowej polimerazy z użyciem sekwencji specyficznych sond oligonukleotydowych (PCR SSOP). Typowano DNA genów HLA klasy II (HLA-DR, -DQ i -DP), które wskazują na częstsze występowanie u pacjentów z KFD alleli DPA1\*01iDPB1\*0202 w porównaniu z ogółem społeczeństwa. Geny te występują niezwykle rzadko u osób rasy białej, ale są dość powszechne wśród rasy azjatyckiej, co tłumaczyłoby zróżnicowanie geograficzne występowania KFD [8, 31].

## Podsumowanie

Choroba Kikuchi i Fujimoto z charakterystyczną przebudową węzłów chłonnych jest niezwykle rzadko rozpoznawana w Europie Środkowej i Północnej, w tym w Polsce, czego przyczyną, poza bardzo małą częstością jej występowania, jest również naturalny przebieg tej choroby, który kończy się całkowitą samoistną remisją w ciągu 1 miesiąca do 6 miesięcy, niewymagającą leczenia farmakologicznego. Wpływ uwarunkowań genetycznych i środowiskowych w schorzeniu Kikuchi i Fujimoto jest nieznan, wiele jednak przemawia za tłem infekcyjnym tej choroby oraz prawdopodobnie osobniczą podatnością warunkującą reakcję o podłożu autoimmunologicznym. Wobec globalnej migracji ludności choroba może stawać się coraz częstsza w regionach, w których dotychczas występowała sporadycznie, co należy uwzględnić w szerokiej diagnostyce różnicowej u chorych z nietypowym dla choroby rozrostowej obrazem histopatologicznym węzła chłonnego najczęściej szyjnego.

## Wkład autorów/Authors' contributions

AT – koncepcja pracy, zebranie danych, analiza statystyczna, interpretacja danych, przygotowanie pracy, przygotowanie literatury. JMZ – koncepcja pracy, zebranie i interpretacja danych, przygotowanie pracy. AG, JK, PP – zebranie danych.

## Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

## Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

## Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

## PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Bosch X, Guilabert A, Miquel R, Campo E. Enigmatic Kikuchi-Fujimoto disease: a comprehensive review. *Am J Clin Pathol* 2004;122:141-152.
- [2] Kucukardali Y, Solmazgul E, Kunter E, et al. Kikuchi-Fujimoto Disease: analysis of 244 cases. *Clin Rheumatol* 2007;26:50-54.
- [3] Bosch X, Guilabert A. Kikuchi-Fujimoto disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2006;1:18.
- [4] Kowal M, Skóra D, Dmoszyńska A, Koktyś M. Choroba Kikuchi opis przypadku. *Acta Haematol Pol* 1998;29:141-143.
- [5] Grosicka A, Grosicka S, Wandzel P. Samoistna remisja choroby (limfadenopatii) Kikuchi-Fujimoto z ogniskową parakeratozą skórą. *Wiadomości Lekarskie* 2009;62:159-162.
- [6] Kołodziej-Kłęk A, Orłowska-Florek A, Gałązka K, Grzywa M. Kikuchi-Fujimoto disease. *Pol Arch Med Wewn* 2009;119:826-829.
- [7] Papla B, Urbanczyk K, Gałązka K. Histiocytic necrotizing lymphadenitis without granulocytic infiltration (the so called Kikuchi-Fujimoto disease). *Pol J Pathol* 2008;59:55-61.
- [8] Mrowka-Kata K, Kata D, Kyrzyc-Krzemien S, Sowa P. Kikuchi-Fujimoto disease as a rare cause of lymphadenopathy—two cases report and review of current literature. *Otolaryngol Pol* 2013;67(1):1-5.
- [9] Kikuchi M. Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytes. *Acta Hematol Jpn* 1972;32:379-380.
- [10] Fujimoto Y, Kozima Y, Yamaguchi K. Cervical subacute necrotizing lymphadenitis: a new clinicopathologic entity. *Naika* 1972;20:920-927.
- [11] Pileri S, Kikuchi M, Helbron D, Lennert K. Histiocytic necrotizing lymphadenitis without granulocytic infiltration. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1982;395:257-271.
- [12] Stasiuk A, Teschke S, Williams GJ, Seftel MD. Kikuchi-Fujimoto disease: lymphadenopathy in siblings. *Cmaj* 2011;183(1):E58-E60.
- [13] Rezaayat T, Carroll MB, Ramsey BC, Smith A. A case of relapsing kikuchi-fujimoto disease. *Case Rep Otolaryngol* 2013;2013:364795 (doi): 10.1155/2013/364795. Epub 2013 Jan 20.
- [14] Hua F, Zhu L. Kikuchi-Fujimoto disease associated with cryptogenic organizing pneumonia: case report and literature review. *BMC Infect Dis* 2010;10:64 (doi): 10.1186/1471-2334-10-64.
- [15] Garcia-Arnes J, Bernal-Lopez MR, Gallego-Perales JL, et al. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease) after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: a case report. *J Med Case Rep* 2012;6:340.
- [16] Ifeacho S, Aung T, Akinsola M. Kikuchi-Fujimoto Disease: A case report and review of the literature. *Cases J* 2008;1:187.
- [17] Wong VK, Champion-Smith J, Khan M, Smith S. Kikuchi disease in association with *Pasteurella multocida* infection. *Pediatrics* 2010;125:e679-e682.
- [18] Go EJ, Jung YJ, Han SB, Suh BK, Kang JH. A case of Kikuchi-Fujimoto disease with autoimmune thyroiditis. *Korean J Pediatr* 2012;55:445-448.
- [19] Archibald DJ, Carlson ML, Gustafson RO. Kikuchi-fujimoto disease in a 30-year-old caucasian female. *Int J Otolaryngol* 2009;2009:901537 (doi): 10.1155/2009/901537. Epub 2009 Dec 20.
- [20] Saratziotis A, Karakousis K, Tzika K, Oikonomou KG, Vlachostergios PJ. Hashimoto's Thyroiditis and Kikuchi's Disease: Presentation of a Case and Review of the Literature. *Case Rep Otolaryngol* 2012;2012:267595 (doi): 10.1155/2012/267595. Epub 2012 Nov 28.
- [21] Tsai MK, Huang HF, Hu RH, et al. Fatal Kikuchi-Fujimoto disease in transplant recipients: a case report. *Transplant Proc* 1998;30:3137-3138.
- [22] Mahajan T, Merriman RC, Stone MJ. Kikuchi-Fujimoto disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis): report of a case with other autoimmune manifestations. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2007;20:149-151.
- [23] Norris AH, Krasinskas AM, Salhany KE, Gluckman SJ. Kikuchi-Fujimoto disease: a benign cause of fever and lymphadenopathy. *Am J Med* 1996;101:401-405.
- [24] Lee KY, Yeon YH, Lee BC. Kikuchi-Fujimoto disease with prolonged fever in children. *Pediatrics* 2004;114:e752-e756.
- [25] Goldblatt F, Andrews J, Russell A, Isenberg D. Association of Kikuchi-Fujimoto's disease with SLE. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:553-554.
- [26] Tsang W, Chan J, Ng C. Kikuchi's lymphadenitis. A morphologic analysis of 75 cases with special reference to unusual features. *Am J Surg Pathol* 1994;18:219-231.
- [27] Chaitanya BN, Sindura C. Kikuchi's disease. *J Oral Maxillofac Pathol* 2010;14:6-9.
- [28] Hutchinson CB, Wang E. Kikuchi-Fujimoto disease. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:289-293.
- [29] Martinez-Vazquez C, Hughes G, Bordon J, et al. Histiocytic necrotizing lymphadenitis, Kikuchi-Fujimoto's disease, associated with systemic lupus erythematosus. *Qjm* 1997;90:531-533.
- [30] Zuo Y, Foshat M, Qian YW, et al. A Rare Case of Kikuchi Fujimoto's Disease with Subsequent Development of Systemic Lupus Erythematosus. *Case Rep Rheumatol* 2012;2012:325062 (doi): 10.1155/2012/325062. Epub 2012 Dec 30.
- [31] Tanaka T, Ohmori M, Yasunaga S, et al. DNA typing of HLA class II genes (HLA-DR, -DQ and -DP) in Japanese patients with histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease). *Tissue Antigens* 1999;54:246-253.