گزارش یک مورد بیماری Kikuchi

دکتر حسین شریفی *

خلاصه

سابقه و هدف : با توجه به گزارش مواردی از این بیماری تادر که دوره محدود و سیر خوش خیمی داشته و در مدت یک تا دو ماه بهبودی خود به خود پیدا می‌کند و با لنفوم بدخیم و منونوکلئوز عفونی از نظر بالینی و پاتولوژی اشتباه می‌شود. در این مقاله به معرفی یک مورد مراجعه کننده به بیمارستان شهید دکتر بهشتی کاشان در بخش داخلی طی سال ۱۳۷۴ اقدام می‌گردد.

برای اولین بار در ۲۶ سال قبل این بیماری توسط آقای Kikuchi در ژاپن گزارش و پس از آن تعداد ۲۳ مقاله و ۷۴ مورد از سال ۱۹۸۰ تا ۱۹۹۸ در Medline معرفی و از نظر اتیولوژی و راههای تشخیص مورد بحث قرار گرفته است. پنج سال قبل نیز یک گزارش در مجله علمی فرهنگی دانشگاه علوم پزشکی بابل منتشر گردید.

نمونه مورد بررسی دختر ۱۱ ساله ساکن آران با شکایت و علایمی دال بر لنفوم بدخیم و در تشخیص افتراقی با منونوکلئوز عفونی ، توکسوپلاسموز و SLE مطرح شده بود ولی سرانجام تشخیص قطعی Kikuchi توسط Exisional biopsy عدد لنفاوی گردنی و پاتولوژی داده شد.

نتیجه گیری : بیماری Kikuchi گرچه خوش خیم و از علل نادر PUO می‌باشد تشخیص زودرس ، بررسی‌های غیرضروری و درمان های غلط را به حداقل کاهش می‌دهد.

واژگان کلیدی : بیماری Kikuchi ، لنفوم بدخیم، منونوکلئوز عفونی، لنفادونوپاتی گردن

* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی کاشان ، گروه داخلی

مقدمه

بیماری Kikuchi یک مورد نادر از یک نوع Histiocytic Necrotizing Lymphadenitis می‌باشد. از نظر بالینی اغلب با علایم تنفسی فوقانی و تب شروع و در اکثر موارد با بزرگی غدد لنفاوی گردنی که معمولاً دردناک بوده همراه است. این بیماری نادر می‌باشد و بیشتر در بالغین جوان که اکثرآنها زنان‌زیر ۳۰ ساله‌هستنددیده‌می‌شوند (۲).

گاه گاهی لنفادنوپاتی عمومی و به ندرت هپاتواسپلنومگالی وجود دارد. علایم کمتر شایع شامل تهوع ، استفراغ ،کاهش وزن و تعریق شبانه تشخیص لنفوم بدخیم را مطرح می‌کند. لکوپنی خفیف و لنفوسیتوز ممکن است با مونوکلئوز عفونی اشتباه شود. این بیماری تقریباً همیشه سیر خوش خیم داشته و پیش آگهی بیماری خوب است و در مدت یک تا دو ماه خودبه خود بهبودی می‌یابد و به آنتی بیوتیک ها نیز جواب نمی‌دهد (۲).

از نظر بافت شناسی نمونه‌ها ممکن است با لنفوم بدخیم اشتباه شود ولی یافته‌های اصلی هیپرپلازی سلولهای رتیکولر موضعی همراه با Patchy Goagulative Necrosis می‌باشد (۱). این بیماری یکی از علل نادر FUO است (۳). افزایش ESR گزارش شده است (۴). احتمال دخالت عوامل ویروسی چون Versinia enterocolitia و EBV نیز مطرح شده ولی قطعی نیست (۵،۶). جوان‌ترین مورد شناخته شده بیماری پسر بچه ۱۹ ماهه‌ای است که طی سال ۱۹۹۸ در آمریکا گزارش گردید و یکی از دو مورد مرگ و میر گزارش شده ناشی از این بیماری نیز می‌باشد (۷). اولین مورد این بیماری در سال ۱۹۷۲ توسط آقای Kikuchi در ژاپن گزارش شد. سپس در آمریکا نیز مواردی از این بیماری معرفی گردید (۲). این بیماری به ندرت همراه با لنفوم گزارش شده است (۵،۸). نظر به این که بیماری خوش خیم با لنفوم بدخیم از نظر بالینی و پاتولوژی اشتباه می‌شود و ممکن است به غلط تحت درمان لنفوم قرار گیرد. در این مقاله با توجه به اهمیت موضوع به معرفی این مورد بیماری نادر پرداخته می‌شود.

معرفی

بیمار دختری ۱۱ ساله به نام ن . علیزاده اهل و ساکن آران می‌باشد. محصل که از تاریخ ۷۴/۹/۱۹ تا ۷۴/۱۰/۲۷ به مدت ۳۹ روز در بخش داخلی بیمارستان شهید دکتر بهشتی کاشان بستری بود. هشت روز قبل از بستری، بیماربا تب، گلودرد، سرفه‌های‌خشک‌و آب ریزش بینی به پزشک مراجعه و یک عدد بنزاتین پنی سیلین G ۱/۲۰۰/۰۰۰ واحدی دریافت می‌کند. هم چنین بیمار از تب ، درد زانوها ، آرنج راست و ضعف عمومی شاکی بود. در معاینه فیزیکی به عمل آمده از بیمار در موقع بستری ، PR= ۱۲۰ /min و منظم و دمای بدن ۳۹ درجه سانتی‌گراد، معاینه سر و گردن طبیعی و بدون آدنوپاتی بود. معاینه قلب به جز تاکی‌کاردی سینوسی ، نکته دیگری نداشت سمع ریه‌ها طبیعی بود. معاینه ته چشمی که در دو مرحله صورت گرفت طبیعی می‌باشد. معاینه شکم نرم بوده و ارگانومگالی نداشت. در معاینه اندامها ، تورم مفصلی نداشت . نتایج آزمایش‌ها بدین شرح است:

WBC= 19800 Poly 93%

PLT= 354000 Hb=10.6

MCHC= 34

RBC= 3/80.000

Hct= 30.6 MCV=80

U/A, U/c=Neg.

لام خون محیطی + نرموکرم نرموسیتر بود.

Wright, Widal= Neg

Anti DNA (ds)= 5

ANA= Neg

SGOT= 32 SGpt= 9

ASOT= 155 R.ATest= Neg

(Normal Range=4-6 mg/ml)

B/C= Neg (در سه نوبت) CRP= +3

ECG= Sinus tachycradia CxR= Normal

در کشت به عمل آمده از حلق بیمار ، استرپتوکوک بتاهمولیتیک گروه A گزارش شد. اکوکاردیوگرافی طبیعی بود. تب و ضعف هم چنان ادامه داشت و حدود یک هفته بعد، لنفادنوپاتی دو طرفه Sub Mandibular به اندازه تقریبی ۱×۱ سانتی متر همراه اسپلنومگالی خفیف مشاهده شد.

پس از Excisional biopsy ، یکی از ندولها به مرکز پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی کاشان ارسال گردید. گزارش پاتولوژی به قرار زیر بود :

با توجه به علایم بالینی ، یافته‌های پاتولوژیک می‌تواند با توکسوپلاسموزیس مطابقت داشته باشد. آزمایش‌های پل و بیونل IFA (IGM ،IgG) جهت توکسوپلاسموز منفی گزارش شد. ۲۱ روز پس از بستری ، غدد لنفاوی زیر بغل در طرف راست حدود ۳×۲ سانتی‌متر و در طرف چپ ۱×۱ سانتی‌متر و متحرک بود.

در این زمان ندولهای لنفاوی گردنی کوچکتر گردید. طحال قابل لمس ولی کبد دارای بزرگی نبود و بیمار هم چنان از تب بالا و ضعف شکایت داشت ولی آرترالژی برطرف شده بود. ۵-۳ روز قبل از ترخیص ، تب بالا و بی‌حالی ادامه داشت و نتایج آزمایش‌ها بشرح زیر می‌باشد:

WBC= 15/400 MCV= 81

Comb's Wright=Neg Poly= 70%

ID Comb's= Neg LDH= 760

MCHC= 35.5 RBC- 2.93

Widal = Neg Lymph= 28%

Bill (T)= 0.7 CPK= 21

MCH= 28.6 Hb= 8.4

SGOT= 20 Wright= Neg

Bill (D)=0.3 PT= Normal

PET= 460/000 Hct=23.6

D.Combs = Neg SGPT= 14

اکوکاردیوگرافی و آسپیراسیون مغز استخوان نیز طبیعی گزارش شد.

۴ روز بعد آدنوپاتی‌های متعدد کشاله ران چپ داشت که پس از Excisional Biopsy تشخیص قطعی داده نشد و جهت R/O بیماری هوچکین توصیه به بررسی بیشتر گردید. در نهایت تشخیص قطعی با بررسی نمونه بیوپسی غده لنفاوی گردن داده شد (تصاویر (۱ و ۲).

بهبودی خود به خودی تمام علایم بالینی ، محو شدن آدنوپاتی‌ها و طبیعی شدن تمام آزمایش‌ها از جمله CBC و ESR پس از دو ماه از شروع بیماری موید تشخیص فوق می‌باشد. نتایج CBC و ESR ، ۴ هفته پس از بهبودی کامل به شرح زیر است :

RBC= 5/04 Hb= 14/1

HCT= 40/7 MCV= 80/4

MVHV= 34% PLT=167/000

Nout= 43% Lgmph=45%

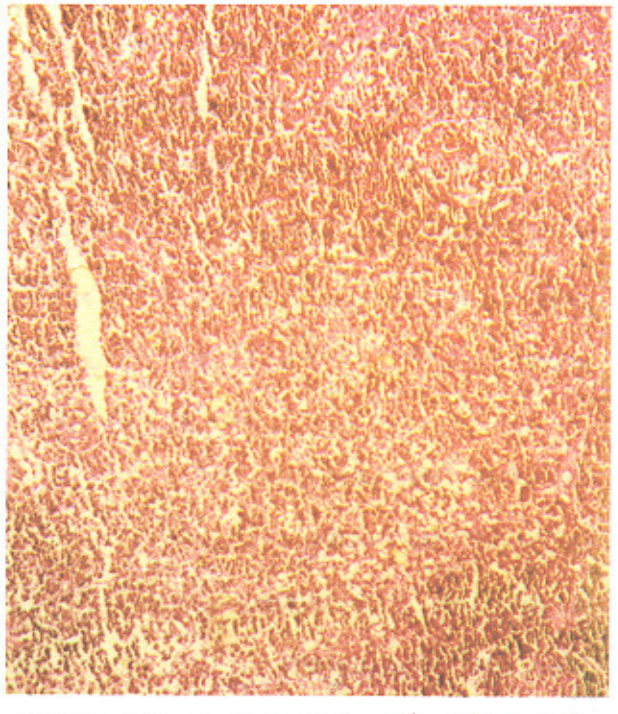
Mono= 2% EOS= 7%

ESR= 8 cm/h

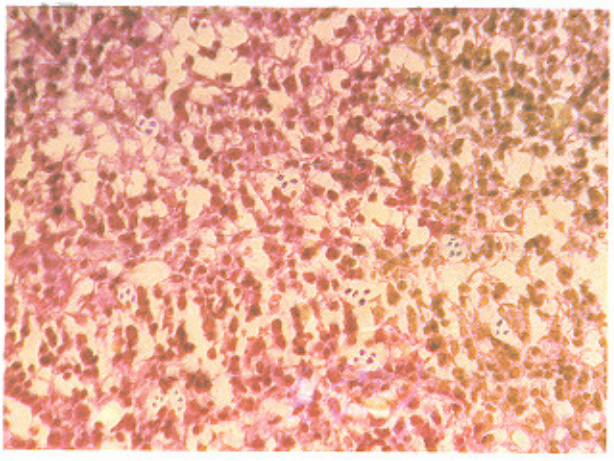
و بیمار تا تاریخ نگارش این مورد نیز مشکلی ندارد.

بحث

با توجه به لنفادنوپاتی ناحیه گردنی ، زیر بغل و کشاله ران و نیز علایم سیستمیک چون تب و تعریف که در مورد معرفی شده وجود داشت و از آنجا که لنفادنوپاتی محیطی در $\frac{2}{3}$ بیماران مبتلا به لنفوم بدخیم وجود دارد و ۲۰ درصد این بیماران تب و تعریف دارند (۹،۱۰) . اولین تشخیص احتمالی برای این مورد لنفوم بدخیم مطرح گردید ولی بهبودی خود به خود تمام علایم بالینی محو آدنوپاتی‌ها و طبیعی شدن تمام آزمایش‌ها پس از دو ماه از شروع بیماری تشخیص لنفوم را زیر سوال می‌برد. هم چنین در اولین نمونه بیوپسی از غدد لنفاوی ناحیه گردنی لنفوم مطرح نگردید و از بیوپسی غدد لنفاوی کشاله ران احتمال هوچکین مطرح شد ولی در نهایت تشخیص قطعی، بیماری Kikuchi بود (تصاویر ۱ و ۲).



شکل ۱ـ مناطق رنگ پریده به علت وجود سلولهای درشت و کاهش در تعداد لنفوسیت‌های کوچک ، حد فاصل دقیق بین مناطق گرفتار و غیر گرفتار دیده می‌شود .



شکل ۲ـ سلولهای لنفوبید بزرگ و بین آنها بقایای سلولی مشاهده می‌گردد این سلولهای بزرگ شامل ایمونوبلاستها و ماکروفاژها (هیستیوسیتها) می‌باشند. نوتروفیل وجود ندارد. بافت غده لنفاوی طبیعی باقیمانده تاحدودی نامشخص است و دسته‌هایی از لنفوسیتهای کوچکتر دیده می‌شوند.

تشخیص احتمال بعدی با توجه به علایم بالینی مذکور بیماری توکسوپلاسموز که معمولاً لنفوسیتوز خفیف در توکسوپلاسموز علامت‌دار دیده می‌شود ولی در این بیماری لکوسیتوز با افزایش سلولهای پلی مورفونوکلئوز وجود داشت . ضمن این که معاینه ته چشم بیمار در دو نوبت طبیعی گزارش گردید (۶).

IFA (IgG ،Igm)که آزمایش حساس و اختصاصی برای تشخیص توکسوپلاسموز است در بیمار منفی گزارش گردید (۳،۹).

تشخیص احتمالی بعدی منونوکلئوز عفونی بود. لکوسیتوز حداکثر ۲۰/۰۰۰ ـ ۱۰/۰۰۰ در هفته دوم و سوم بیماری و لنفوسیتوز بیش از ۱۰ درصد و از نوع آتیپیک دیده می‌شود. ترومبوسیتوپنی و نوتروپنی در چند ماه اول بیماری شایع‌تر است (۹) که در این بیمار لکوسیتوز با ارجحیت PMN ، عدم وجود لنف آتیپیک در

لام خون محیطی و عدم ترومبوسیتوپنی با تشخیص منونوکلئوز عفونی مطابقت ندارد. در منونوکلئوز عفونی آزمایش هتروفیل ۴۰ درصد در هفته اول و ۹۰-۸۰ درصد در هفته سوم مثبت می‌باشد (۹) که در بیمار با این آزمایش منفی گزارش شد. افزایش خفیف آزمایش‌های کبدی نیز ممکن است در منونوکلئوز عفونی مشاهده گردد که دربیمار مورد بحث دیده نشد (۹).

با توجه به شرح حال بیماری SLE نیز مطرح بود ولی منفی بودن ANA ، Anti DNA (ds) و عدم لکوپنی و ترومبوسیتوپنی سازگار با این بیماری نبود (۱۰).

علایم عمومی و لنفادونوپاتی گردن تشخیص‌های افتراقی دیگری نیز مطرح می‌گردید که شامل فارنژیت باکتریایی ، فارنژیت ویروسی حاد ، ضایعات دهانی هرپس، دیفتری ، کاوازاکی ، سل تب ، خراش گربه ، بدخیمی‌های خون و لنفاوی ، تومورهای اولیه نازوفارنکس، سرطان تیروییدکه با توجه به سن بیمار ، سیر بیماری عدم پاسخ به درمان آنتی بیوتیکی و آزمایشات پاراکلینیک به خصوص CBC ، ESR ، آسپراسیون مغز استخوان و بیوپسی غده لنفاوی این تشخیص‌ها به راحتی رد می‌شوند (۲،۹).

آدنوپاتی‌های رتروپریتونئال و مدیاستینال از نوع Necrotizing نیز گزارش گردیده (۳) که در مورد بیمار با توجه به‌عدم CT شکم‌و مدیاستن نمی‌توان اظهار نظر نمود.

در بررسی توسط CT که در دو مورد انجام گرفته Homogeneous enhancement و تکروز نودال وسیع یا موضعی در Contrast-enhanced CT Scans مشخص گردید که این مشخصات در لنفوما TB و متاستاز نیز مشاهده می‌گردند(۱۱).

تشخیص قطعی این بیماری با بیوپسی غده لنفاوی است که یافته‌های بافت شناسی آن ممکن است با لنفوم بدخیم اشتباه شوند ولی یافته‌های اصلی بافت شناسی شامل Hyperplasis Focal Reticulum Cell همراه با Coagulative Patchy Necrsis می‌باشد (تصاویر ۱ و ۲).

مطالعات مرفولوژیک ندولهای مبتلا مشابه واکنش‌های تاخیری است و فعالیت لنفوسیت‌های A به صورت Tcytotoxic (CD8) Suppressor می‌باشد (۱).

References:

1. Henry K. Thimns- lymphnodes - spleen and lymphatics. 3rd ed. Philadelphia: Davis; 1992: 264-265.
2. Mandel GL. Mandel, Douglus and Bennett's principle and practice of infectious disease. 4th ed. Vol 1 New york: Churchill - Livingstone; 1995: 941.
3. Gorbach SL. Infection disease. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997; 1681.
4. Ayache D. Rocher P. Kikuchi's disease. Apropos of a case. Review of the literature. Ann Otolaryngol Chir -Cervicofac. 1993; 110: 478-481.

5. Hollingsworth HC. Peiper SC. Weiss LM. An investigation of the viral pathoges is of Kikuchi- Fujimoto disease. Arch Pathol Lab Med. 1994 ; 118 : 134-40.
6. Sire S. Djossou F. Deminiere C. Kikuchi- Fujimoto necrotizing histiocytic lymphadenitis: apropos of 2 cases and review of the literature. Rev Med Intern. 1996; 17: 842-745.
7. O'Neill D. O'Grady G. Variend S. Child fatality associated with pathological features of histiocytic necrotizing lymphadenitis. Pediatr Pathol Lab Mad. 1998; 18: 79-88.
8. Norris AH. Krasinskas AM. Salhany KE. Kikuchi - Fujimoto disease: a benign cause of fever and lymphadenopathy. Am J Med. 1996; 101: 401-5.
9. Fauci A. Harrison's principles of internal medicine. 14th ed. New york: McGraw- Hill. 1997; 323-326, 704, 1199-1200, 1089-1091, 1875-1886.
10. Bennett JC. Plum F. Cecil textbook of medicine. 20th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1996: 968-970, 1475-1477, 1481.
11. Na DG. Chung TS. Byun HS. Kikuchi disease: CT and MR findings. Am J Neuroradiol. 1997; 18: 1729-1732.