

Kikuchin tauti nuorella suomalaismiehellä

Kikuchin tauti (Kikuchi–Fujimoton tauti, Kikuchin lymfadeniitti) kuvattiin ensimmäisen kerran Japanissa 1970-luvulla. Se on etenkin kaakkoisaasialaisilla naisilla esiintyvä flunssan kaltaisin oirein ilmenevä imusolmuketulehdus. Taudille tyypillistä ovat kuumeilu sekä suurentuneet ja aristavat tavallisimmin kaulan alueen imusolmukkeet. Laboratoriolöydökset voivat olla niukat lukuun ottamatta leukosytopeniaa. Taudin diagnostiikka perustuu imusolmukkeen histologisessa tutkimuksessa havaittuun nekrotisoivaan tulehdukseen, tyypilliseen taudinkuvaan sekä muiden syiden poissulkemiseen. Spesifistä hoitoa ei ole, mutta taudin kulku on yleensä hyvänlaatuinen ja muutamassa kuukaudessa spontaanisti korjaantuva.

Suomessa Kikuchin tauti on kuvattu ensimmäisen kerran 1990-luvulla thaimaalaista syntyperää olevalla naisella (1). Pian sen jälkeen julkaistiin Kuopiosta kolmen nuoren suomalaisen naisen sekä yhden alle yksivuotiaan lapsen käsittävä sarja (2). Oma suomalaissyntyisen miehen tautitapauksemme muistuttaa tämän taudin mahdollisuudesta kaulan imusolmuketulehduspotilailla.

Oma potilas

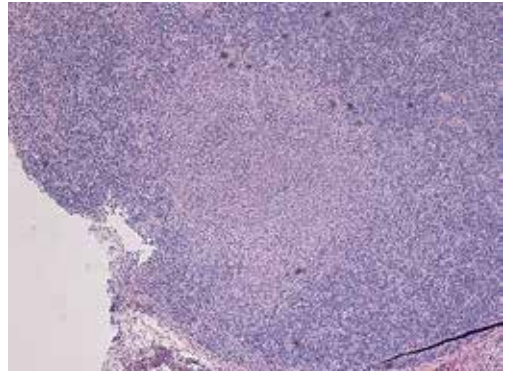
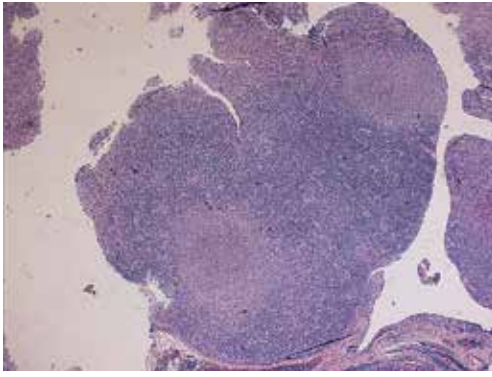
Aiemmin terve urheilua harrastava 18-vuotias mies hakeutui ensimmäisen kerran lääkärin vastaanotolle tammikuussa kuumeen, yskän ja kurkkukivun vuoksi. Bakteeritautiin viittaavia löydöksiä ei todettu: perusverenkuva ja CRP olivat normaalit ja streptokokkiviljely nielusta oli negatiivinen. Maaliskuuhun mennessä tällaisia vaiheita oli ollut jo neljä. Huhtikuun puolivälissä lämpöilyn yhteydessä kiinnitettiin

huomiota suurentuneisiin ja aristaviin kaulan imusolmukkeisiin. Mykoplastimesti oli negatiivinen, mutta verenkuvasa todettiin leukosytopeniaa. Toukokuun puolivälissä potilas hakeutui pahentuneen taudinkuvan vuoksi päivystykseen. Tulovaiheen laboratoriotutkimuksissa oli edelleen leukosytopeniaa (leukosyyttimäärä $2,4 \times 10^9/l$), mutta valkosolujen erittelylaskennassa ei havaittu erityisempää. CRP-, hemoglobiini- ja nestearvot olivat normaalit ja veriviljelyt negatiiviset. Potilas otettiin osastolle tarkempiin selvittelyihin ja seurantaan.

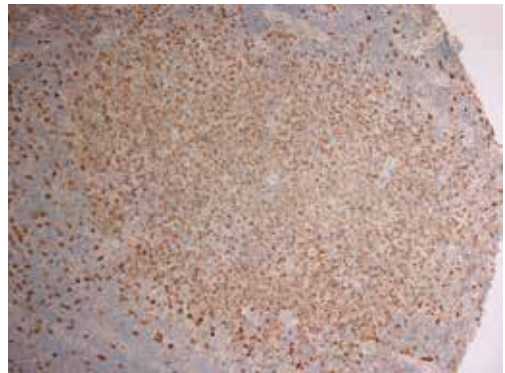
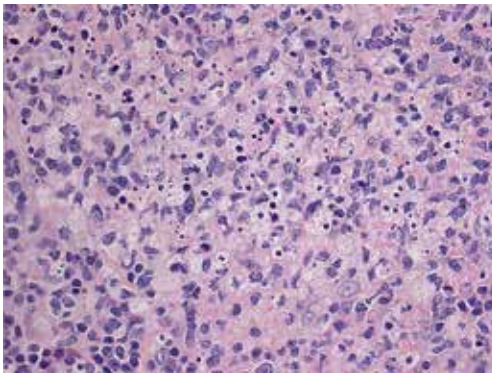
Päivystyksessä aloitettu suonensisäinen kefuroksiimilääkitys lopetettiin, kun laboratoriotutkimukset eivät viitanneet bakteeritulehdukseen. Luuydintutkimuksessa oli solukuva oli normaali ilman viitteitä pahanlaatuisuudesta. Suurentuneista kaulan imusolmukkeista otettiin kudospäyte. Patologi totesi histiosyyttisen nekrotisoivan lymfadeniitin ilman granuloomia, mikä sopi Kikuchin tautiin (KUVAT 1–2). Imusolmukkeen tuberkuloosiviljely oli negatiivinen. Muut mahdolliset erotusdiagnostiset taudit (mononukleoosi, HIV, kissanraapimatauti, sytomegalo- ja Puumala-virus) suljettiin pois serologisesti. Merkkejä lisääntyneestä komplementin kulutuksesta ei ollut, ja systeemisen lupus erythematosuksen (SLE) tutkimukset olivat muiltakin osin negatiiviset. Seerumin kalsium-, lysotsyymi- ja ACE-pitoisuudet olivat viitealueella. Potilas kotiutui hyvävointisena, ja kahden kuukauden kuluttua seurantakäynnillä hän ilmoitti olevansa edelleen oireeton.

Pohdinta

Kikuchin ja Fujimoton työryhmät kuvasivat toisistaan riippumatta histiosyyttisen nekrotisoivan lymfadeniitin 1970-luvun alussa (3, 4). Sittemmin tapausselostuksia ja pienehköjä sarjoja on julkaistu eri puolelta maailmaa, pääosin kuitenkin Kaukoidästä. Suurimmassa osassa tapauksista potilaat ovat nuoria, alle 40-vuotiaita naisia, ja potilaiden sukupuolijakauman onkin aiemmissa aineistossa esitetty olevan 4:1 naisten hyväksi (5, 6, 7, 8), mutta uudemman tutkimustiedon valossa tautia on



KUVA 1. A) Histiosyyttinen nekrotisoiva lymfadeniitti imukudoksessa (HE-värjäys, 25-kertainen suurennos). **B)** Hyperplastiset, läiskittäin affisioituneet follikkelit lokalisoituvat parakorteksin alueelle, osin lähelle kapselia (HE-värjäys).



KUVA 2. A) Muuntuneissa follikkeleissa läiskien keskellä on osin vaahtosytoplasmaisia histiosyyttejä, nekroosia ja apoptoosiin liittyvää karyorektistä tumadebristä mutta ei granulosityttejä (HE-värjäys, 400-kertainen suurennos). **B)** Immunokemiallinen makrofagivärjäys tuo hyvin esiin läiskäiset alueet, joissa on runsaasti histiosyyttejä (KP-1-värjäys).

kuvattu esiintyvän suhteessa 1:1 (9). Taiwanilaistutkimuksen 61 potilaan aineistossa potilaiden keski-ikä diagnosointihetkellä oli 21 vuotta (9). Myös aiemmissa Suomesta kuvatuissa tapauksissa potilaat ovat olleet nuoria naisia, ja lisäksi yksi potilas oli vauvaikäinen. Suomalaista alkuperää olevalla miehellä tätä tautia ei ole aiemmin kirjallisuudessa tietääksemme kuvattu. Bosch ja työtoverit tekivät tautia koskevan englanninkielisen kirjallisuuden MEDLINE-haun vuosilta 1972–2003 ja julkaisivat sen pohjalta perusteellisen katsausartikkelin (10). Siinä todettiin tautia esiintyvän kaikkialla maailmassa, mutta Japanissa ja Aasiassa esiintyvyys on suurin, kun taas läntisellä pallonpuoliskolla tautia hädin tuskin tunnetaan.

Taudin tyypillisiä oireita ovat suurentuneet, aristavat imusolmukkeet kaulalla sekä flunssan kaltaiset yleisoireet kuten kuumeilu, väsymys ja päänsärky. Kaulan lymfadenopatiaa esiintyy 56–98 %:lla potilaista ja kuumeilua 30–50 %:lla potilaista (10). Epäily taudista voi syntyä, kun potilaalla on näiden oireiden ohella leukosytopeninen verenkuvaa ilman bakteeritulehdukseen viittaavia löydöksiä. Lievää leukosytopeniaa esiintyy 25–58 %:lla potilaista, toisaalta 2–5 %:lla potilaista voi olla myös leukosytoosia (9). Spesifinen diagnoosi perustuu oireilevan potilaan imusolmukkeiden avobiopsiassa löytyvään tyypilliseen histologiaan. Ohutneulabiopsialla saavutettu tarkkuus on tässä taudissa riittämätön, ainoastaan 56 % (11). Granulomatoottista tulehdusta

1125

muiden nekrotisoivien lymfadeniittien tapaan ei Kikuchin taudissa todeta. Taudilla ei myöskään ole mitään radiologisissa tutkimuksissa (kaulan kaikukuvaus tai tietokonetomografia) kaulan imusolmukkeissa havaittavia tyypillisiä ominaispiirteitä (10).

Viime aikoina on kuvattu taudin ilmentymiä epätyypillisissä paikoissa, kuten korvasylkirauhasessa tai keskushermostossa (7, 12). Erotusdiagnostiikassa mikrobien aiheuttamien imusolmuketulehdusten lisäksi lymfooma ja SLE ovat tärkeimmät pois suljettavat syyt (13).

Taudin etiologia on edelleen epäselvä, ja sitä pidetään lähinnä epäspesifisenä hyperimmuunireaktionä tulehduksiin tai muihin syihin (kasvaimet, fysikaaliset tai kemialliset tekijät). Vaikka virusserologia on jäänyt negatiiviseksi eikä viruspartikkeleita ole voitu osoittaa histologisissa tutkimuksissa, on virusetiologiaa pidetty kuitenkin mahdollisena taudin kliinisten virustulehduksen kaltaisten oireiden ja tiettyjen histopatologisten piirteiden vuoksi (10, 11). Histopatologisissa tutkimuksissa on havaittu nekroosialueilla ja niiden ympäristössä olevissa lymfosyyteissä ja histiosyyteissä tuman DNA:n hajoamista varhaiselle apoptoosille ominaiseen tapaan (14). Immunohistokemiallisissa tutkimuksissa puolestaan havaittiin CD8-positiivisten T-lymfosyyttien lisääntymistä sekä nekroottisen solumassan sisällä lymfosyyttejä, jotka sisältävät sytotoksista proteiinia (TIA-1). Näitä TIA-1-positiivisia granuloita havaittiin monissa apoptoottisten solujen sytoplasmassa. Tutkijat päättelivät,

että solutuhon vallitseva mekanismi Kikuchin taudissa on soluja hajottavien lymfosyyttien välittämä apoptoosi ja että löydökset siten tukivat aiempaa hypoteesia joko viraalisesta tai autoimmuunista etiologiasta.

Geneettiseen alttiuteen tautiin sairastumisessa viittaa havainto siitä, että tiettyjä HLA-luokan 2 geenejä esiintyi tautiin sairastuneilla verrokkeja useammin (15). Nämä geenit ovat yleisempiä aasialaisessa väestössä eurooppalaiseen väestöön verrattuna.

Lopuksi

Taudin kulku on lähes aina hyvänlaatuinen, ja se paranee spontaanisti 1–4 kuukauden kuluessa. Glukokortikoideista tai mikrobilääkkeistä ei ole vakuuttavasti osoitettu olevan apua, eikä muutakaan spesifistä hoitoa ole olemassa. Tulehduskipulääkityksellä sen sijaan voidaan lievittää oireita akuutin vaiheen aikana. Taudin tunnistaminen on tärkeää ennen kaikkea siksi, että se pystytään erottamaan vakavammista ja hoitoa vaativista tiloista, etenkin lymfoomasta. ■

JOUKO KOTIMÄKI, LT, ylilääkäri

Kainuun keskussairaala, korva-, nenä- ja kurkkutautien klinikka

OLLI-PEKKA KOUKKARI, LL, vs. infektio­lääkäri

Kainuun keskussairaala, sisätautien klinikka

ERKKI SYVÄNIEMI, LL, ylilääkäri

Kainuun keskussairaala, patologian osasto

SIDONNAISUUDET

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

Summary

Kikuchi disease in a young Finnish man

Kikuchi disease is a lymphadenitis becoming manifest with flu-like symptoms and occurring particularly in Southeast Asian women. The disease is characterized by recurrent febrile episodes with enlarged and tender lymph nodes occurring most commonly in the neck region. With the exception of leukopenia, laboratory findings may be scarce. Diagnosis of the disease is based on necrotizing inflammation found upon histological examination of the lymph node, typical clinical picture and exclusion of other causes. There is no specific treatment, but the course of the disease is usually benign with spontaneously recovery within a couple of months.

KIRJALLISUUTTA

1. Rauhala A, Granroth G, Rantalaiho V. Kikuchin lymfadeniitti – uusi tauti Suomessa? *Duodecim* 1995;111:2165–9.
2. Nikanne E, Ruoppi P, Vornanen M. Kikuchin tautia esiintyy myös suomalaisilla. *Duodecim* 1996;112:1871–5.
3. Kikuchi M. Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytosis: a clinico-pathological study. *Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi* 1972;35:379–80.
4. Fujimoto Y, Kozima Y, Yamaguchi K. Cervical subacute necrotizing lymphadenitis: a new clinico-pathologic entity. *Naika* 1972;20:920–7.
5. Pasternack MS, Swartz MN. Lymphadenitis and Lymphangitis. Kirjassa: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, toim. Principles and practice of infectious diseases, 7th Edition. Philadelphia: Churchill Livingstone 2009, s. 1323–35.
6. Veer V, Lim A, Issing W. Kikuchi-fujimoto disease: a case report and literature review. *Case Rep Otolaryngol* 2012;2012:497604.
7. Santos MV, Gallo P, Roked F, Nicklaus-Wollenteit I, Rodrigues D. Unusual presentation of Kikuchi-Fujimoto disease. *J Neurosurg Pediatr* 2013;12:266–9.
8. Kuo TT. Kikuchi's disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis): a clinico-pathologic study of 79 cases with an analysis of histologic subtypes, immunohistology and DNA ploidy. *Am Surg J Pathol* 1995;19:798–809.
9. Lin HC, Su CY, Huang CC, Hwang CF, Chien CY. Kikuchi's disease: a review and analysis of 61 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;128:650–3.
10. Bosch X, Guilabert A, Miguel R, Campo E. Enigmatic Kikuchi-Fujimoto disease: a comprehensive review. *Am J Clin Pathol* 2004;122:141–152.
11. Tong TR, Chan OW, Lee KC. Diagnosing Kikuchi disease on fine needle aspiration biopsy: a retrospective study of 44 cases diagnosed by cytology and 8 by histopathology. *Acta Cytol* 2001;45: 953–7.
12. Chiang YC, Chen RM, Chao PZ, Yang TH, Lee FP. Intraparotid Kikuchi-Fujimoto disease masquerading as a parotid gland tumor. *Am J Otolaryngol* 2005;26:408–10.
13. Jamal AB. Kikuchi fujimoto disease. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskeletal Disord* 2012;5:63–6.
14. Felgar RE, Furth EE, Wasik MA, Gluckman SJ, Salhany KE. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease): in situ end-labeling, immunohistochemical, and serologic evidence supporting cytotoxic lymphocyte-mediated apoptotic cell death. *Mod Pathol* 1997;10:231–41.
15. Tanaka T, Ohmori M, Yasunaga S, Ohshima K, Kikuchi M, Sasazuki T. DNA typing of HLA class II genes (HLADR,-DQ and -DP) in Japanese patients with histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease). *Tissue Antigens* 1999;54:246–53.