

БОЛЕЗНЬ КИКУЧИ-ФУДЖИМОТО: ПЕРВОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ РЕДКОГО СЛУЧАЯ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

М.И. СЕЛИВАНОВ¹, Л.Г. ТУРГУНОВА¹, А.В. ЗИНЧЕНКО², О.В. БРУНЕР²

¹НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан;

²ТОО «Центр Гематологии», Караганда, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Болезнь Кикучи-Фуджимото (БКФ), также известная как гистиоцитарный некротизирующий лимфаденит, является редкой причиной доброкачественной лимфаденопатии, которая сопровождается субфебрильной лихорадкой и общей слабостью. Прошло более полувека после описания первого случая БКФ, однако в клинической практике до сих пор существуют трудности в диагностике данного заболевания. Поэтому крайне важно провести необходимые диагностические процедуры во избежание постановки ошибочного диагноза и выбора неверной лечебной, часто агрессивной, тактики. Данная статья – первое описание клинического случая БКФ в Республике Казахстан.

Цель исследования – описать клиническое течение болезни Кикучи-Фуджимото и ход диагностического поиска с учётом гистологических и иммуногистохимических особенностей.

Методы: В статье приведено описание клинического случая БКФ.

Результаты: У 35-летнего мужчины, который обратился по поводу шейной лимфаденопатии и лихорадки, на основании гистологического и иммуногистохимического анализа биоптата лимфатического узла была диагностирована БКФ. Эволюция заболевания была отмечена быстрой регрессией лимфаденопатии.

Заключение: Данное клиническое наблюдение описывает редкий случай БКФ; ранее описанных случаев заболевания в Казахстане авторы не нашли. БКФ характеризуется склонностью к доброкачественному течению и спонтанному регрессу. Однако остаются трудности в диагностике данного заболевания, так как такие симптомы, как лимфаденопатия и лихорадка чаще напоминают лимфому или туберкулез. Кроме того, неопухлевая лимфаденопатия может даже давать высокую метаболическую активность, которая проявляется интенсивным накоплением радиофармпрепарата по данным ПЭТ-КТ. Клиницистам следует с высокой степенью подозрения относиться к БКФ у молодых пациентов с шейной лимфаденопатией и лихорадкой, чтобы избежать ошибочного диагноза.

Ключевые слова: болезнь Кикучи-Фуджимото (БКФ), некротизирующий гистиоцитарный лимфаденит, лимфома, лимфаденопатия.

Введение: Болезнь Кикучи-Фуджимото (БКФ), также известная как гистиоцитарный некротизирующий лимфаденит, является редкой причиной доброкачественной лимфаденопатии, сопровождающаяся лихорадкой и общей слабостью. Первый случай БКФ был зарегистрирован в Японии в 1972 году. С тех пор данное заболевание начали регистрировать во всем мире, причем большинство случаев регистрируются в Азии [1, 2]. Помимо лимфаденопатии, чаще всего шейной, в клинике БКФ могут присутствовать и другие симптомы, такие как тошнота, потеря веса, ночная потливость и усталость. Из-за редкой встречаемости, а также неспецифической клинической картины, в 40% случаев БКФ принимают за другие заболевания, сопровождающиеся лимфаденопатией (например, лимфома, туберкулезный лимфаденит, аутоиммунные заболевания, неспецифическое воспаление) [3]. Прошло более полувека после описания первого случая БКФ, однако в клинической практике до сих пор присутствуют трудности в диагностике данного заболевания. Поэтому крайне важно провести необходимые диагностические процедуры во избежание постановки ошибочного диагноза и выбора неверной, часто агрессивной, лечебной тактики [4].

Цель исследования – описать клиническое течение болезни Кикучи-Фуджимото и ход диагностического поиска с учётом гистологических и иммуногистохимических особенностей.

Материалы и методы: В статье приведено описание клинического случая БКФ у мужчины 35 лет. Пациент обследовался в ТОО «Центр Гематологии» г. Караганда.

Гистологическое исследование лимфоузла проводилось на кафедре патологической анатомии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ под руководством д.м.н., профессора В.В. Байкова.

Информация о пациенте: Молодой мужчина 35 лет, обратился за медицинской помощью в связи с нарастающей лихорадкой и болезненной шейной лимфаденопатией.

Клинические данные: С января 2022 г. пациента беспокоила субфебрильная температура до 37,5°C. В конце января 2022 г. пациент обнаружил образование в области шеи справа, постепенно увеличивающееся в размерах. С этого же времени появились периодические эпизоды фебрильной лихорадки до 39,8-40,0°C. С начала февраля 2022 г. образование на шее стало болезненным при контакте. Пациент отмечал профузную ночную потливость, потери веса не было. При объективном осмотре обращала на себя внимание асимметрия шеи. Справа пальпировалось объемное образование до 2 см в диаметре, плотное, слегка болезненное при пальпации, смещаемость сохранена.

Диагностика: Лабораторные показатели находились в пределах допустимых величин. Результаты ПЦР на вирусные гепатиты В и С, а также ВИЧ – отрицательные. В связи с подозрением на лимфопролиферативное заболевание проведено иммунофенотипирование периферической крови: aberrаций иммунофенотипа CD23/ CD43/ FMC7/ CD20/ CD19 не выявлено. Иммунофенотипических данных в периферической крови за патологическую лимфопролиферацию (Т, либо В линейную) не получено. ПЭТ-КТ всего тела в феврале 2022г.: показало высокую метаболическую активность в увеличенных лимфатических узлах яремной, надключичной, поверхностной и глубокой

шейной групп с обеих сторон, внутригрудных паратрахеальных справа, бифуркационных, субкаринальных и подмышечных с 2-х сторон, что соответствовало поражению при лимфоме.

Гистологическое исследование лимфоузла (февраль 2022г.): в гистологическом препарате имелись обширные поля/очаги из макрофагов/гистиоцитов и крупных клеток с морфологией плазмощитоидных дендритных клеток, встречались очаги некроза без клеточной реакции. На Рисунке 1 виден выраженный клеточный распад, без клеточного участия, в препарате имеются обширные поля/очаги из макрофагов/гистиоцитов и крупных клеток с морфологией плазмощитоидных дендритных клеток.

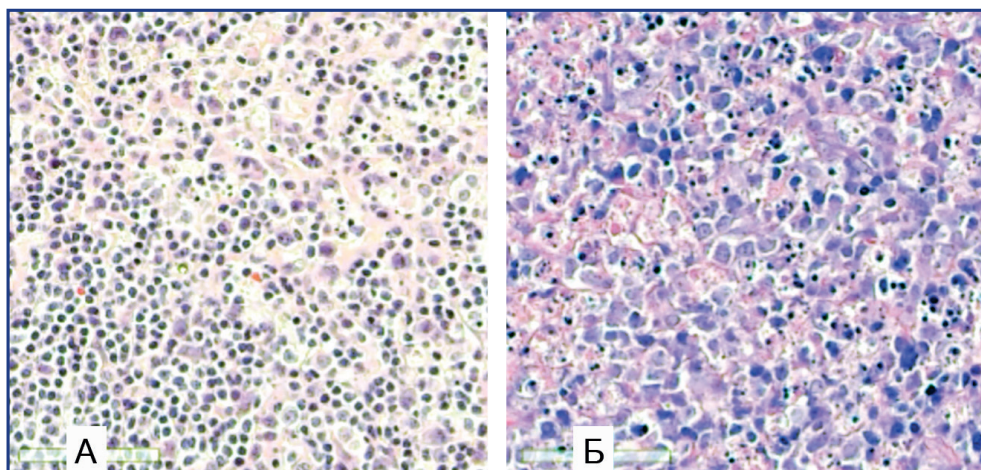


Рисунок 1 – Гистологическое исследование лимфоузла у мужчины 35 лет с болезнью Кикучи-Фуджимото: А – Окраска гематоксилин-эозином, Б – Окраска азур-эозином. Ув. x400

Иммуногистохимическое исследование лимфоузла (февраль 2022г.): Большинство клеток узла экспрессирует CD45(LCA). Скопления В-клеток (CD20+, Pax-5+) не крупные, частью рыхловатые, располагаются преимущественно под капсулой, часть имеет фолликулярную структуру. Резко преобладают Т-клетки (CD3+), в субпопуляционном составе преобладают CD8+ клетки. Часть Т-клеток имеет умеренно крупные размеры, ядра просветлены или с тонкопетлистым рисунком хроматина.

Имеются крупные плотные или рыхлые скопления плазмощитоидных дендритных клеток (CD123+), макрофагов/гистиоцитов (CD68+), часть клеток коэкспрессирует MPO. В реакции с антителами к CD4 окрашиваются Т-клетки и макрофаги/гистиоциты. CD30+ клетки в умеренном количестве, лежат преимущественно одиночно. Индекс пролиферации среди клеток инфильтрата (вне резидуальных фолликулов, по Ki-67) – около 30%. Экспрессия EBV (LMP), ALK, TdI не выявлена (Рисунок 2).

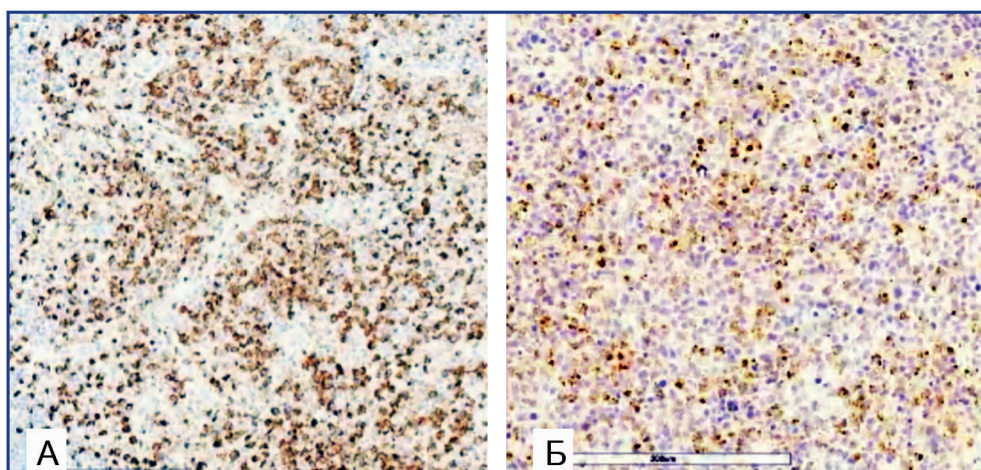


Рисунок 2 – Иммуногистохимическое исследование лимфоузла у мужчины 35 лет с болезнью Кикучи-Фуджимото: А – клетки, экспрессирующие CD68, Б – экспрессия миелопероксидазы. Ув. x400

Иммуногистохимическая картина в целом соответствовала наблюдаемой при гистиоцитарном некротизирующем лимфадените – некротической стадии БКФ. Учитывая, что схожие гистологические изменения могут соответствовать аутоиммунным заболеваниям, был проведен скрининг заболеваний соединительной ткани: исследовались антитела к двуспиральной ДНК, антинуклеарные аутоантитела, ревматоидный фактор. Результаты скрининга (март 2022г.) – отрицательные. На основании проведенных исследований пациенту был выставлен диагноз: БКФ, некротическая стадия.

Лечение: Пациент получал симптоматическое лечение: нестероидные противовоспалительные препараты при выраже лихорадки, специфическую терапию не получал.

Результаты: С марта 2022 у пациента отмечалось уменьшение клинических проявлений заболевания, нормализация температуры тела, уменьшение размеров периферических лимфоузлов. С середины марта 2022 г. пациент за медицинской помощью не обращался, дальнейшая его судьба неизвестна.

Временная шкала: На Рисунке 3 представлен динамика клинических проявлений БКФ у данного пациента с постепенным регрессом симптомов.

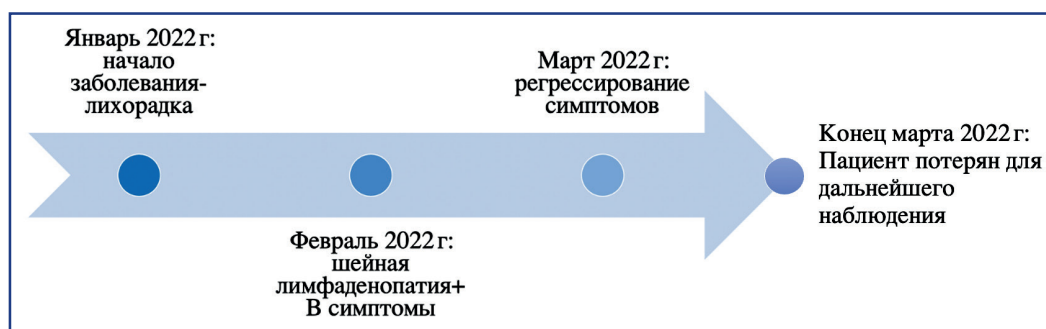


Рисунок 3 – Временная шкала клинического случая у мужчины 35 лет с болезнью Кикучи-Фуджимото

Обсуждение: Нет возможности определить дальнейшее течение болезни, поскольку пациент не явился на контрольный осмотр, после регресса симптомов заболевания за медицинской помощью не обращался, дальнейшая судьба неизвестна.

БКФ – заболевание с благоприятным прогнозом и склонностью к самостоятельному регрессу. БКФ включает в себя, в первую очередь, лимфаденопатию (чаще всего шейной локализации) и лихорадку от 38 до 40 °С в течение 4-6 недель, что, несомненно, соответствует клинике пациента, описанной выше. Дополнительно могут встречаться: макулопапулезная сыпь с выраженным зудом, легкая гепатоспленомегалия до +2 см из-под края реберной дуги. Трудность диагностики связана с возможной гистологической мимикрией БКФ в другие заболевания, например, лимфомы. В исследовании L.P. Menasce и соавт. среди 27 пациентов с установленной по результатам пересмотра БКФ у 88,8 % пациентов (n=24) первично была ошибочно диагностирована неходжкинская лимфома [5].

Стандартного плана лечения БКФ не существует, так как заболевание встречается редко и протекает достаточно индивидуально. Основным лечением при БКФ является облегчение симптомов, то есть симптоматическая терапия. Антибиотики неэффективны, однако их использование может быть целесообразно у иммунокомпрометированных пациентов с целью недопущения развития потенциальных бактериальных инфекций [6]. Использование глюкокортикостероидов может облегчить симптомы и сократить течение заболевания. Преднизолон использовался при лечении беременных женщин с БКФ и показал свою эффективность в виде уменьшения проявлений заболевания.

Заключение: БКФ является редким заболеванием и имеет склонность к доброкачественному течению и

спонтанному регрессу. Однако остаются трудности в диагностике данного заболевания, необходимо проводить дифференциальную диагностику со злокачественными гематологическими новообразованиями, инфекционной лимфаденопатией (специфической и неспецифической этиологии), аутоиммунными заболеваниями. Описанный клинический случай интересен тем, что неопухолевая лимфаденопатия может напоминать поражение при лимфоме и даже давать высокую метаболическую активность, которая проявляется интенсивным накоплением радиофармпрепарата по данным ПЭТ-КТ.

Список использованных источников:

1. Chiu C.F., Chow K.C., Lin T.Y., Tsai M.H., Shih C.M., Chen L.M. Virus infection in patients with histiocytic necrotizing lymphadenitis in Taiwan. Detection of Epstein-Barr virus, type I human T-cell lymphotropic virus, and parvovirus B19 // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2000. – Vol. 113(6). – P. 774-781. <https://doi.org/10.1309/1A6Y-YCKP-5AVF-QTYR>
2. Bosch X., Guilabert A., Miquel R., Campo E. Enigmatic Kikuchi-Fujimoto disease: a comprehensive review // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2004. – Vol. 122(1). – P. 141-152. <https://doi.org/10.1309/YF08-1L4T-KYVV-YVPQ>
3. Singh J.M., Shermetaro C.B. Kikuchi-Fujimoto Disease in Michigan: A Rare Case Report and Review of the Literature // *Clin. Med. Insights Ear Nose Throat.* – 2019. – Vol. 12. – Art. ID: 1179550619828680. <https://doi.org/10.1177/1179550619828680>
4. Lahma J., Arkoubi Z., Hejjouji R., Nitassi S., El Ayoubi A., Bencheikh R., Benbouzid M.A., Oujjal A., Essakalli L. About a rare disease misdiagnosed as malignant lymphoma or tuberculosis: Kikuchi-Fujimoto's disease // *Pan. Afr. Med. J.* – 2018. – Vol. 31. – P. 1-5. <https://doi.org/10.11604/pamj.2018.31.77.16569>
5. Потепенко В.Г., Байков В.В., Маркова А.Ю., Михайлова Н.Б., Тер-Григорян А.С., Криволапов Ю.А. Болезнь Кикучи-Фуджимото: обзор литературы и четыре клинических наблюдения // *Онкогематология.* – 2022. – №17(4). – С. 48-59 [Potapenko V.G., Baikov V.V., Markova A.Yu., Mixajlova N.B., Ter-Grigoryan A.S., Krivolapov Yu.A. Bolezнь Kikuchi-Fudzhimoto: obzor literatury i chetyre klinicheskix nablyudeniya // *Onkogematologiya.* – 2022. – №17(4). – S. 48-59 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2022-17-4-48-59>
6. Xu S., Sun W., Liu J. Kikuchi-Fujimoto disease: a case report and the evaluation of diagnostic procedures // *BMC Oral Health.* – 2019. – Vol. 19. – P. 223. <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0920-4>

АНДАТПА
КИКУЧИ-ФУДЖИМОТО СЫРҚАТЫ: ҚАЗАҚСТАНДА СІРЕК КЕЗДЕСЕТІН ЖАҒДАЙДЫҢ АЛҒАШҚЫ КЛИНИКАЛЫҚ БАҚЫЛАУЫ
М.И. Селиванов¹, Л.Г. Тургунова¹, А.В. Зинченко², О.В. Брунер²
¹«Қарағанды медицина университеті» КЕАҚ, Қарағанды, Қазақстан Республикасы;

²«Центр Гематологии» ЖШС, Қарағанды, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Кикучи-Фуджимото сырқаты, сондай-ақ гистиоцитарлық некротикалық лимфаденит деп те аталады, субфебрильді температурамен және жалпы әлсіздікпен бірге жүретін сирек қатерсіз лимфаденопатияның бірі болып табылады. Сырқат сирек кездесетіндіктен, диагностикалауда көптеген қиындықтар бар. Кикучи-Фуджимото сырқатының алғашқы жағдайын сипаттағаннан кейін жарты ғасырдан астам уақыт өтті, бірақ клиникалық тәжірибеде бұл сырқатты диагностикалауда әлі де қиындықтар бар, сондықтан қате диагноз қоюды және одан туындайтын дұрыс емес және жасі агрессивті емдеу тактикасын болдырмау үшін қажетті диагностикалық процедураларды жүргізу өте маңызды. Бұл мақала-Қазақстан Республикасындағы Кикучи-Фуджимото сырқатының клиникалық жағдайының ең алғашқы сипаттамасы.

Зерттеудің мақсаты – Кикучи-Фуджимото сырқатының гистологиялық және иммуногистохимиялық ерекшеліктерін ескере отырып, клиникалық ағымын және диагностикалық іздеу барысын сипаттау.

Әдістері: Кикучи-Фуджимото сырқатының клиникалық жағдайын сипаттау.

Нәтижелері: біз жастыр мойны лимфаденопатиясы мен безгегі туралы хабарлаған 35 жастағы ер адамда Кикучи-Фуджимото сырқатының жағдайы туралы хабарладық. Диагноз лимфа түйінінің биоптатын гистологиялық және иммуногистохимиялық талдау негізінде жасалды. Аурудың эволюциясы лимфаденопатияның жылдам регрессиясымен ерекшеленді.

Қорытынды: бұл клиникалық байқау Кикучи-Фуджимото сырқатының сирек жағдайын сипаттайды; авторлар Қазақстанда бұрын сипатталған ауру жағдайларын таппаған Кикучи-Фуджимото сырқатының қатерсіз ағыма және өздігінен регрессияға бейімділіктен сипатталады. Алайда, бұл ауруды диагностикалауда қиындықтар қалады, өйткені лимфоаденопатия және қызба сияқты белгілер көбінесе лимфомаға немесе туберкулезге ұқсайды; сонымен қатар, ісіксіз лимфаденопатия тіпті жоғары метаболикалық белсенділікті тудыруы мүмкін, бұл ПЭТ - КТ-ға сәйкес радиофармацевтикалық препараттың қарқынды жинақталуымен көрінеді. Қате диагнозды болдырмау үшін дәрігерлер жастыр мойны лимфаденопатиясы және безгегі бар жас пациенттерде Кикучи-Фуджимото ауруына жоғары күдіктен қарауы керек.

Түйінді сөздер: Кикучи-Фуджимото сырқаты, некротикалық гистиоцитарлық лимфаденит, лимфома, лимфаденопатия.

ABSTRACT
KIKUCHI-FUJIMOTO DISEASE: THE FIRST CLINICAL OBSERVATION OF A RARE CASE IN KAZAKHSTAN
M.I. Selivanov¹, L.G. Turgunova¹, A.V. Zinchenko², O.V. Bruner²
¹«Karaganda medical university» NCJSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan;

²«Center of Hematology» LLP, Karaganda, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Kikuchi-Fujimoto disease (KFD), also known as histiocytic necrotizing lymphadenitis, is a rare underlying cause of benign lymphadenopathy, typically accompanied by fever and fatigue. Diagnosing this rare condition causes difficulties. Even though more than half a century has passed since the first described case, KFD is still hard to diagnose. Therefore it is of utmost importance to perform all the necessary diagnostic tests to avoid misdiagnosing and prescribing the wrong and often too-aggressive treatment. This article describes the first clinical case of KFD in the Republic of Kazakhstan.

The study aimed to share the clinical course and the specifics of a diagnostic search involving histological and immunohistochemical tests in KFD.

Methods: The paper describes a clinical case of KFD.

Results: We reported a case of KFD in a 35-year-old man who applied for cervical lymphadenopathy and fever. The diagnosis was made on histological and immunohistochemical analysis of a lymph node. Rapid regression of lymphadenopathy marked the evolution of the disease.

Conclusion: This clinical observation describes a rare case of KFD; its cases have not been previously described in Kazakhstan. KFD is prone to the benign course and spontaneous regression. However, difficulties remain in KFD diagnosis since symptoms such as lymphadenopathy and fever more often resemble lymphoma or tuberculosis. Non-tumor lymphadenopathy can also produce high metabolic activity manifested by an intensive accumulation of radiopharmaceuticals, according to PET-CT. Clinicians should be highly suspicious of KFD in young patients with cervical lymphadenopathy and fever to avoid misdiagnosis.

Keywords: Kikuchi-Fujimoto disease (KFD), histiocytic necrotizing lymphadenitis, lymphoma, lymphadenopathy.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Тургунова Л.Г., Зинченко А.В. Брунер О.В., Селиванов М.И.; научный дизайн – Зинченко А.В., Тургунова Л.Г.; исполнение заявленного научного исследования – Селиванов М.И., Брунер О.В.; интерпретация заявленного научного исследования – Тургунова Л.Г., Зинченко А.В.; создание научной статьи – Селиванов М.И., Тургунова Л.Г., Зинченко А.В., Брунер О.В.

Сведения об авторах:

Селиванов М.И. – врач-резидент гематолог кафедры внутренних болезней НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Казахстан, тел.+77003863343, e-mail: maks7991@bk.ru, ORCID ID: 0000-0002-5726-2947;

Тургунова Л.Г. (корреспондирующий автор) – д.м.н., проф. кафедры внутренних болезней НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Казахстан, тел.+77012273536, e-mail: Turgunova@qmu.kz, ORCID ID: 0000-0002-6962-4247;

Зинченко А.В. – врач-гематолог, зам. директора по лечебно-профилактической работе ТОО «Центр Гематологии», Караганда, Казахстан, тел.: +77014955375, e-mail: gem_karaganda@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-0016-3147;

Брунер О.В. – старший ординатор амбулаторно-диспансерного блока ТОО «Центр Гематологии», Караганда, Казахстан, тел.: +77015740610,

e-mail: olga.bruner@hemcenter.kz, ORCID ID: 0000-0002-0016-3548.

Адрес для корреспонденции: Тургунова Л.Г. НАО «Медицинский университет Караганды», ул. Гоголя 40, г. Караганда, Карагандинская область M01K7G6, Республика Казахстан.