

Die Kikuchi-Fujimoto-Erkrankung – seltener Grund eines protrahierten Fieberzustandes

Tobias Höfflinghaus^a, Robert Maurer^b, Elisabeth Simons^a, Oswald Oelz^a

^a Medizinische Klinik, Stadtspital Triemli, Zürich, ^b Institut für Pathologie, Stadtspital Triemli, Zürich

Summary

Kikuchi-Fujimoto's disease – a rare cause of prolonged fever

We report the case of a 49-year-old male patient from Ghana presenting with a five-week history of recurrent headache, daily fever up to 39.5 °C with chills and myalgia, 6 kg weight loss, night sweats and fatigue. Computed tomography disclosed generalised lymphadenopathy. Lymphnode biopsy revealed Kikuchi-Fujimoto disease (KFD), a condition characterised histologically by histiocytic necrotising lymphadenitis. The main symptoms are fever, chills and lymphadenopathy, but the clinical presentation is variable. To be considered in differential diagnosis are malignant lymphoma, tuberculosis and metastatic lymphadenopathy. In rare cases KFD may be a cause of prolonged fever and fever of unknown origin.

Der letzte Auslandsaufenthalt (Ghana) lag 11 Monate zurück. Damals kam es nach der Reise-rückkehr zu einer selbstlimitierenden Episode von Kopfschmerzen und Nachtschweiss. Die damaligen Laboruntersuchungen sind in Tabelle 1  aufgeführt.

Klinisch bestand ein leicht reduzierter Allgemeinzustand. Die Körpertemperatur betrug axillär 38 °C, und es bestand eine Hyperhidrosis. Kardiopulmonal konnten bis auf hypertone Blutdruckwerte (153/84 mm Hg, Puls 80/min) und ein funktionelles %-Systolikum mit p.m. über Erb und Aortenklappe ohne Ausstrahlung keine Auffälligkeiten festgestellt werden. Das Abdomen und der Neurostatus waren unauffällig. Auffallend waren druckdolente submandibuläre und axilläre Lymphknotenvergrösserungen beidseits sowie eine Klopfdolenz im Bereich der Sinus frontales beidseits. Die Laboruntersuchungen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Das thorakale Röntgenbild war unauffällig. Computertomographisch fiel eine generalisierte Lymphadenopathie zervikal (submandibulär, dorsolaterales Halsdreieck), axillär, mediastinal, retroperitoneal und mesenterial sowie auf Höhe des Acetabulums iliacaal rechts auf. Die maximale Grösse der Lymphknoten war 22 × 9 mm. Es lag keine Milzvergrösserung vor. In der transthorax-

Fallbeschreibung

Auf der Notfallstation stellte sich ein 49-jähriger aus Ghana stammender Patient vor, der seit mehr als einem Monat über periodisch wiederkehrende, haubenartige Kopfschmerzen, Fieber bis 39,5 °C mit Schüttelfrost und Myalgien klagte. Zusätzlich bestand ein ausgeprägter Nachtschweiss, Müdigkeit und ein ungewollter Gewichtsverlust von 6 kg. Vorerkrankungen, insbesondere infektiöser Natur, waren unbekannt.

Tabelle 1. Laboruntersuchungen.

	7. Juni 2004	16. April 2005	21. April 2005
Hämatogramm			
Hämoglobin (14,4–17,5 g/dl)	13,7	12,6	12,3
MCH/MCV	Normal	Normal	Normal
Neutrophile (1,4–7,7 × 10 ⁹ /L)	1,89	1,2	1,3
Lymphozyten (1,5–4 × 10 ⁹ /L)	3,52	1,5	1,6
Thrombozyten (150–400 × 10 ⁹ /L)	226	183	201
Chemie			
CRP (<10 mg/L)	36	21,3	25
Infektionsabklärungen			
HIV, HCV, Toxoplasma, Rickettsien, Bartonellae	–	Negativ	–
HBsAg/Anti-HBs/Anti-HBc	–	Negativ/Positiv/Negativ	–
EBV-IgM/IgG	–	Negativ/Positiv	–
Blut- und Urinkulturen	–	Kein Wachstum	–
Mendel-Mantoux-Test	–	Negativ	–
Plasmodien (dicker Tropfen)	Kein Nachweis	Kein Nachweis (3×)	–
Plasmodium falc. Titer (<1:20)	1:640	–	–
Rheumaserologie			
Rheumafaktor, antinukleäre Antikörper (ANA)	–	Negativ	–

kalen Echokardiographie konnten keine Vegetationen der Herzklappen oder eine Einschränkung der kardialen Funktion festgestellt werden. Wegen der ausgeprägten B-Symptomatik und der generalisierten Lymphadenopathie bestand der dringende Verdacht auf ein malignes Lymphom. Im peripheren Blutaussstrich imponierten eine leichtgradige Leukopenie und absolute Neutropenie, Linksverschiebung und Ausschwemmung reaktiver Lymphozyten sowie eine milde normochrom-normozytäre Anämie. Der Knochenmarksausstrich zeigte unspezifische Veränderungen mit verminderter Erythropoese und einer Plasmazellvermehrung. Histologisch konnten keine malignen Zellen nachgewiesen werden, alle drei Blutbildungsreihen waren adäquat ausgereift, und es bestand kein Hinweis auf eine pathologische Plasmazellvermehrung.

In der zervikalen Lymphknotenbiopsie fanden wir eine histiozytäre, nekrotisierende Lymphadenitis, die nach ihren Erstbeschreibern auch Kikuchi-Fujimoto-Erkrankung genannt wird (Abb. 1 [📷](#)).

Nach initial fehlendem klinischen Ansprechen auf Paracetamol kam es nach Metamizol-Gabe zu einer Verbesserung des Allgemeinzustands und zunehmender Entfieberung, so dass der Patient nach Abschluss der Diagnostik nach Hause entlassen wurde. Gemäss telefonischen Angaben des Patienten sechs Wochen nach der Hospitalisation bestand ein guter Allgemeinzustand, und es kam kurz nach der Hospitalisation zu einer Normalisierung der Blutwerte.

Retrospektiv war die fast ein Jahr zurückliegende Symptomatik des hier beschriebenen Patienten möglicherweise die Erstmanifestation der Kikuchi-Fujimoto-Erkrankung und das aktuelle Krankheitsbild ein Rezidiv.

Kommentar

Die Kikuchi-Fujimoto-Erkrankung (KFE) [1–3] ist eine benigne, selbstlimitierende Erkrankung der Lymphknoten ungeklärter Ätiologie. Die Inzidenz ist unbekannt. Pathognomonisch ist eine histiozytäre, nekrotisierende Lymphadenitis mit Koagulationsnekrosen, fehlender leukozytärer Reaktion, massiver Karyorrhexis und Proliferation histiozytärer Zellen. Die unregelmässig fleckförmigen Entzündungsherde liegen parakortikal, können aber auch grossflächig konfluieren (Abb. 1). Wegen der histologischen Charakteristika und entsprechender Laborveränderungen wird eine virale oder postinfektiöse Genese angenommen. Aufgrund serologischer Veränderungen wurde eine Vielzahl von einzelnen Mikroorganismen verdächtigt (u. a. Viren der Herpes-Familie, *Yersinia enterocolitica*, *Toxoplasma gondii*), es könnte sich jedoch um eine Hyperimmunantwort auf verschiedene Organismen handeln [4]. Ein Zusammenhang mit dem

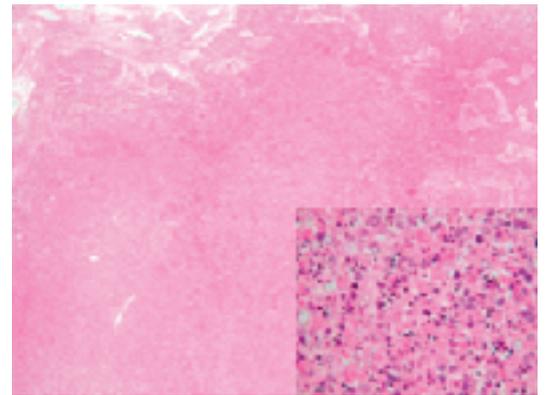


Abbildung 1

Hämatoxylin-Eosin-Färbung; Übersichtsaufnahme in sechsfacher Vergrösserung, Inset: Detailaufnahme in 157,5facher Vergrösserung. Beschreibung siehe Kommentar.

systemischen Lupus erythematoses wurde wegen histologischer und demographischer Gemeinsamkeiten wiederholt postuliert; möglicherweise handelt es sich lediglich um eine ähnliche Immunantwort virustransformierter Lymphozyten [5]. Das Auftreten einer KFE im Rahmen von Fremdkörperreaktionen wurde beschrieben [6]. Die Erkrankung tritt mit einer höheren Prävalenz im asiatischen Raum auf. Frauen sind häufiger als Männer betroffen. Das Durchschnittsalter der Patienten liegt bei ungefähr 25 Jahren (Altersverteilung: 19 Monate bis 75 Jahre) [4]. Damit erfüllt unser Patient nicht die typischen Charakteristika bezüglich Alter, Geschlecht und geographischer Herkunft. Fallstudien aus dem schwarzafrikanischen Raum sind bislang unbekannt. Die Erkrankung zeigt einen akuten bis subakuten Beginn innerhalb von zwei bis drei Wochen. Als Leitsymptom besteht Fieber, das häufig mit grippeähnlichen Symptomen auftreten kann. Die KFE kann Grund eines Fiebers unklarer Ursache sein [7]. Die Lymphadenitis betrifft typischerweise v. a. zervikale Lymphknoten des hinteren Halsdreiecks, die Erkrankung kann jedoch auch generalisiert in Erscheinung treten. Dabei sind die Lymphknoten – wie bei unserem Patienten – in den meisten Fällen nur moderat vergrössert. Als weitere unspezifische Symptome können Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsverlust und Nachtschweiss auftreten. Die selteneren, extranodalen Manifestationsarten sind äusserst vielfältig und können die Haut (unspezifisch), Leber (v. a. bei HIV-Patienten: Hepatosplenomegalie, Leberdysfunktion), Knochenmark (Makrophagenvermehrung) und Gehirn (aseptische Meningitis) betreffen [4].

Zur Diagnosestellung ist eine Lymphknotenexzision erforderlich. Die Feinnadelpunktion ist für die Diagnostik unzuverlässig [8]. Bildgebende Verfahren (wie Sonographie, Computer- oder Magnetresonanztomographie) zeigen das Ausmass der Lymphadenopathie an, erlauben jedoch keine genaue Diagnose, da Ähnlichkeiten

zu den malignen Lymphomen, tuberkulösen Lymphknotenveränderungen und Lymphknotenmetastasen bestehen [9]. Die Lymphknoten der KFE sind insgesamt kleiner und möglicherweise mehr konglomeratartig angeordnet [9]. In der Differentialdiagnose unklarer Lymphknotenvergrößerungen mit oder ohne Status febrilis müssen das maligne Lymphom, der systemische Lupus erythematodes, Lymphknotenmetastasen sowie andere (para-)infektiöse Lymphknotenveränderungen (HIV, HTLV, Tuberkulose, Brucellose, Viren der Herpes-Familie) von der KFE unterschieden werden [4].

Der Verlauf ist in der Regel selbstlimitierend, Rezidive wurden beschrieben [10]. Fatale, tödliche Verläufe sind selten [11]. Die Therapie ist in der Regel symptomatisch. Bei schweren Verläufen wurde erfolgreich Prednison eingesetzt [12].

Die KFE kann – wie bei unserem Patienten – als seltener Grund eines protrahierten Fieberzustands auftreten und sollte in den entsprechenden differentialdiagnostischen Überlegungen ihren Platz finden.

Literatur

- 1 Kikuchi M. Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytosis. *Nippon Ketsueki Gakki Zasshi* 1972;35:379–80 (in japanisch).
- 2 Fujimoto Y, Kozima Y, Yamaguchi K. Cervical subacute necrotizing lymphadenitis: a new clinicopathological entity. *Naika* 1972;35:920–7 (in japanisch).
- 3 Pileri S, Kikuchi M, Helbron D, Lennert K. Histiocytic necrotizing lymphadenitis without granulocytic infiltration. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1982;395:257–71.
- 4 Bosch X, Guilabert A, Miquel R, Campo E. Enigmatic Kikuchi-Fujimoto disease. A comprehensive Review. *Am J Clin Pathol* 2004;122:141–52.
- 5 Imamura M, Ohmori M, Yasunaga S, et al. An ultrastructural study of subacute necrotizing lymphadenitis. *Am J Pathol* 1982;107:292–9.
- 6 Sever CE, Leith CP, Appenzeller J, Foucar K. Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis associated with ruptured silicone breast implant. *Arch Pathol Lab Med* 1996;120:380–5.
- 7 Pearl D, Strauchen JA. Kikuchi's disease as a cause of fever of unknown origin. Letter to the editor. *N Engl J Med* 1989;320:1147–8.
- 8 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.
- 9 Na DG, Chung TS, Byun HS, Kim HD, Yoon JH. Kikuchi disease: CT and MR findings. *Am J Neuroradiol* 1997;18:1729–32.
- 10 Smith KG, Becker GJ, Busmanis I. Recurrent Kikuchi's disease. *Lancet* 1992;340:124.
- 11 Chan JK, Wong KC, Ng CS. A fatal case of multicentric Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Cancer* 1989;63:3137–8.
- 12 Jang Y, Park KH, Seok, HJ. Management of Kikuchi's disease using glucocorticoid. *J Laryngol Otol* 2000;114:709–11.

Korrespondenz:
 Dr. med. Tobias Höfflinghaus
 Medizinische Klinik
 Stadtspital Triemli
 Birmensdorferstr. 497
 CH-8063 Zürich
tobias.hoefflinghaus@triemli.stzh.ch