



## La maladie de Kikuchi-Fujimoto

## Kikuchi-Fujimoto's disease

## مرض «كيكوشي فيجيموتو»

M. Sinaa, A. Benkirane, A. Harmouch, M. Maher, S. Sefiani.

**الملخص : مقدمة :** يعتبر مرض «كيكوشي فيجيموتو» مرض حميد، وهو عبارة عن مرض خاص بالغدة اللمفاوية ذات طبيعة نسجية نادرة. أسباب هذا المرض غير معروفة، وأهميته تكمن في قلته، وضرورة معرفته حتى يمكننا تمييزه عن سرطان الغدة اللمفاوية، وعن باقي الأمراض اللمفاوية التعفننية وداء مغراوي.

**الحالة السريرية :** الحالة تخص امرأة تبلغ من السن 24 سنة، تعاني حالة انتفاخ في الغدة اللمفاوية العنقية اليمنى والذي ظهر حيناً غير مصاحبة بأعراض أخرى. التحاليل البيولوجية كانت سليمة. والتشريح لخزعة الغدة اللمفاوية أظهر مرض «كيكوشي فيجيموتو». **مناقشة :** يصيب هذا المرض المرأة خاصة التي يتراوح سنها بين 20 و30 سنة دون وجود انتماء عرقي. الأعراض السريرية الخاصة به تتمثل خاصة في التهاب الغدة اللمفاوية خاصة العنقية منها، بدون وجود أعراض مصاحبة أخرى. التحليل البيولوجي يكون سليماً في غالب الأحيان، ماعدا بعض الحالات الطفيفة المتماثلة الالتهابية. والتشخيص الفعلي للمرض يكون عن طريق التشريح الدقيق. والإصابات النسيجية الخاصة به تتمثل في وجود مناطق نخرة خاصة في الطبقة القشرية للغدة اللمفاوية، والتي تتضمن غالبا بعض الخلايا الميتة، ومجموعة من الخلايا الأحادية النواة (النسجية، خلية بلازمية، خلايا لمفاوية...) والتي تتميز بكونها تحيط بالمناطق النخرة. وتطور هذا المرض يكون غالبا نحو تراجع تلقائي كامل في غضون 6 أشهر دون حدوث إنتكاسات.

**خاتمة :** الأعراض السريرية والبيولوجية لهذا المرض قد تتسبب في غالب الأحيان في حدوث خلط مع مجموعة من أمراض الدم الخبيثة، وخصوصا السرطان الليمفاوي، والشفاء منه بدون علاج هو القاعدة.

**الكلمات الأساسية :** كيكوشي فيجيموتو، التهاب نسجي ناخر.

**Résumé : Introduction :** C'est une lymphadénite histiocytaire nécrosante d'étiologie indéterminée. Il s'agit d'une affection bénigne, peu courante qu'il est important de connaître pour la différencier des lymphomes, des adénites infectieuses, et des collagénoses.

**Observation :** Une jeune femme de 24 ans a consulté pour une adénopathie cervicale droite isolé et d'apparition récente. Le bilan biologique était normal. La biopsie ganglionnaire a montré qu'il s'agit d'une adénite nécrosante de Kikuchi-Fujimoto.

**Discussion :** C'est une pathologie qui affecte surtout la femme jeune entre 20 et 30 ans. Aucun facteur ethnique n'est retenu. Le tableau clinique est dominé par une adénopathie cervicale isolée. Le bilan biologique est normal à l'exception d'un discret syndrome inflammatoire. Le diagnostic est anatomopathologique. Les lésions caractéristiques montrent une zone de nécrose prédominante dans la partie paracorticale et contenant de nombreux débris caryorrhéctiques, de nombreuses cellules mononuclées (histiocytes, monocytes plasmacytoïdes, immunoblastes et lymphocytes de plus petite taille) entourant la zone de nécrose. L'évolution est le plus souvent spontanément favorable en 6 mois, habituellement sans rechute.

**Conclusion :** Le tableau clinicobiologique de la maladie de Kikuchi-Fujimoto peut prêter à confusion avec une hémopathie maligne particulièrement lymphomateuse. la guérison sans traitement est la règle.

**Mots clés :** Kikuchi-Fujimoto, Lymphadénite histiocytaire nécrosante.

**Abstract : Background :** The necrotizing histiocyte lymphadenitis is a disease of unknown cause. Clinicians should be aware of this uncommon disease in order to differentiate it from lymphoma, infectious adenitis, and collagenosis.

Case report: A 24-year-old woman consulted for a right cervical mass which had developed rapidly with no associated symptom. Laboratory results were normal. The ganglionic biopsy confirmed the diagnosis of necrotizing lymphadenitis.

**Discussion :** Necrotizing histiocyte lymphadenitis is generally observed in young women in their twenties. There has been no predominant ethnic background. Clinically, it is characterized by lymphadenitis of one or more lymph nodes, predominantly in the cervical region. The Laboratory tests are normal excepting for discrete signs of inflammation. Diagnosis anatomopathologic, the characteristic features include focal necrosis predominantly in the paracortical region with abundant karyorrhectic debris and atypical mononuclear cells around the necrotic zone (crescent-shaped histiocytes, plasmacytoid monocytes, and small lymphocytes and immunoblasts). The clinical course is generally spontaneously favorable in six months. Relapse is uncommon.

**Conclusion :** The clinicopathologic picture can be confused with a malignant blood disease particularly lymphoma. Evolution is benign and healing without treatment is the rule.

**Key Words :** Histiocytic necrotizing lymphadenitis, Kikuchi-Fujimoto disease.

*Tiré à part : M.Sinaa : Laboratoire d'anatomie pathologique. Service de l'hôpital des spécialités, CHU Rabat-Salé- Maroc.*

## Introduction

La maladie de Kikuchi-Fujimoto ou lymphadénite histiocytaire nécrosante est une affection peu courante, de description récente. Les premiers patients ont été diagnostiqués dans la population japonaise en 1972. Depuis, plus d'un millier de cas ont été observés dans différents groupes ethniques asiatiques, nord africains et américains.

Il s'agit d'une cause rare, d'adénopathies cervicale de l'adulte jeune de diagnostic anatomopathologique, d'étiologie et de physiopathologie encore inconnue.

Le pronostic reste tributaire de la maladie systémique à laquelle elle est souvent associée.

A travers une observation rapportée chez une malade d'origine maghrébine, nous discutons les aspects histologiques et évolutifs de cette maladie, en insistant sur la nécessité de différencier cette entité d'une prolifération lymphomateuse.

## Observation

Il s'agit d'une jeune femme âgée de 24 ans, présentant trois mois avant son admission une adénopathie cervicale droite isolée, augmentant rapidement de volume et évoluant dans un contexte de conservation de l'état général, sans autres signes accompagnateurs. Un bilan biologique n'a pas montré de syndrome inflammatoire. Une exérèse chirurgicale de l'adénopathie a été réalisée, et adressée au notre laboratoire d'anatomie pathologique.

## Résultats

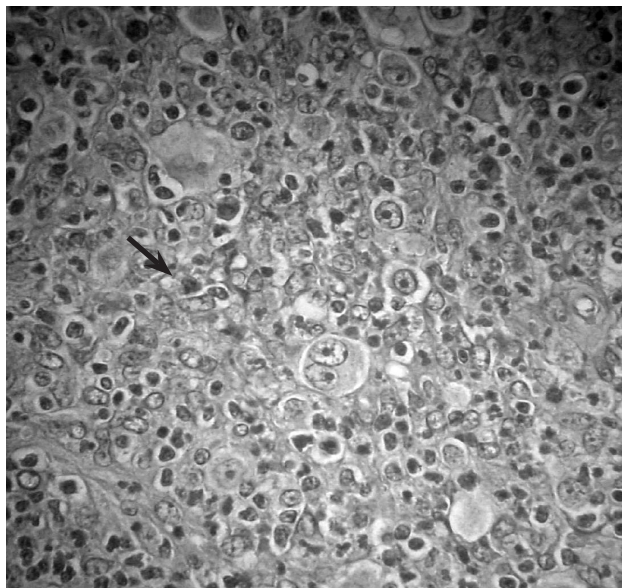
Le laboratoire a reçu un ganglion mesurant 1,8x1,3x1cm. qui a été coupé en deux et inclus en totalité. L'étude microscopique a montré un parenchyme ganglionnaire dont l'architecture est partiellement bouleversée. Certains foyers montrent des plages de nécrose acidophile comportant des débris nucléaires (figure. 1). Ces derniers sont entourés d'histiocytes, de grandes cellules immunoblastiques ou même sternbergoïdes et de plasmocytes (figure.2-3). Il n'a

**Figure 1 :** Aspect anatomopathologique



*Nécrose extensive de topographie paracorticale (HESx40).*

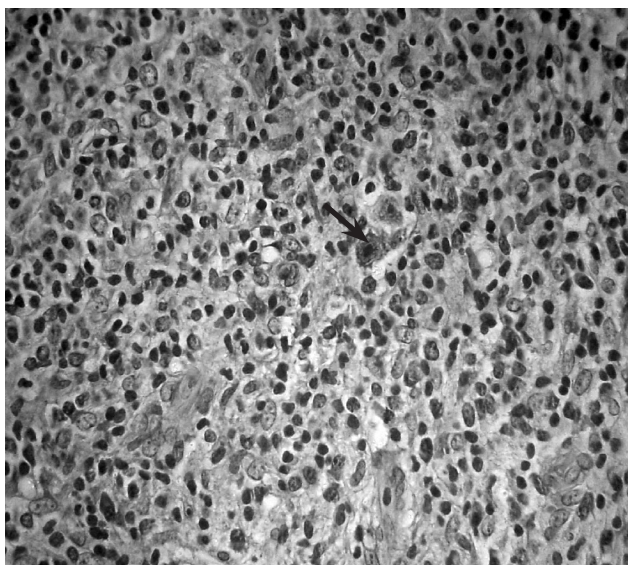
**Figure 2 :** Aspect anatomopathologique



*Infiltrat cellulaire polymorphe fait de lymphocytes, de plasmocytes de monocytes plasmocytoïdes et d'immunoblastes avec quelques figures de mitoses (□). (HE x 200)*

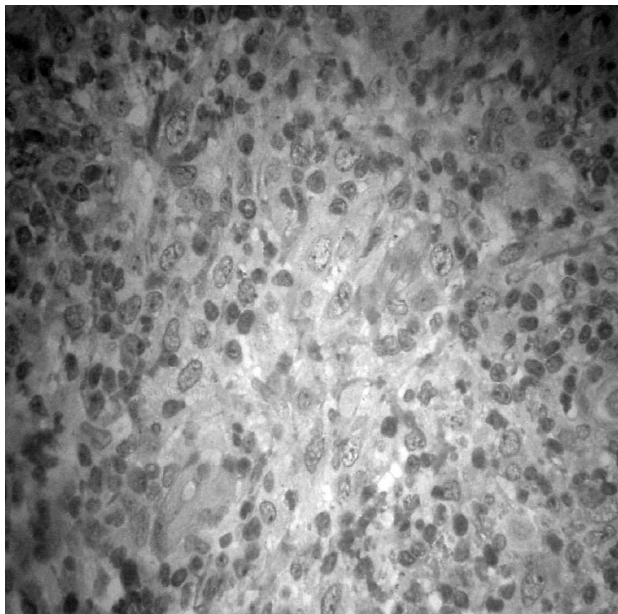
pas été vu de cellules épithéloïdes ni de cellules géantes. Ailleurs l'architecture est préservée avec une hyperplasie des follicules lymphoïdes à centre clair germinatif.



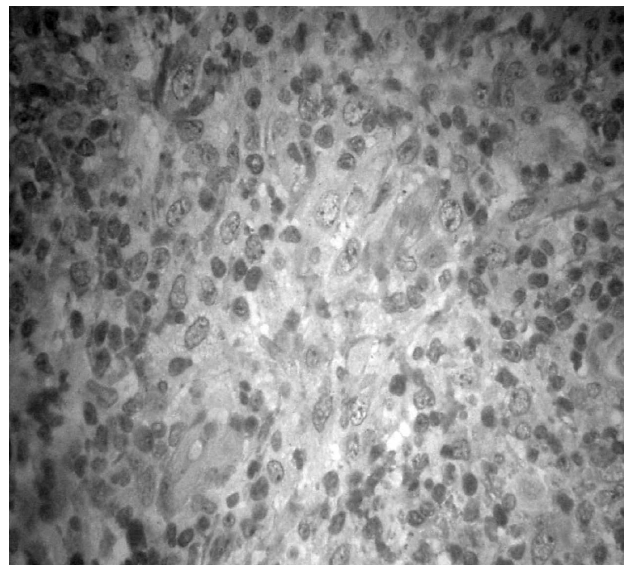
**Figure 3 : Aspect anatomopathologique**

*Infiltrat cellulaire composés d'histiocytes, monocytes à inflexion plasmacytoïdes et corps apoptotiques (□) (HE x 200)*

Un complément immunohistochimique a montré un marquage négatif des cellules sternbergoïdes par les anticorps : antiCD15, et antiCD30 (figure.4-5), l'anticorps anti CD3 est exprimé au niveau des zones inter folliculaires,

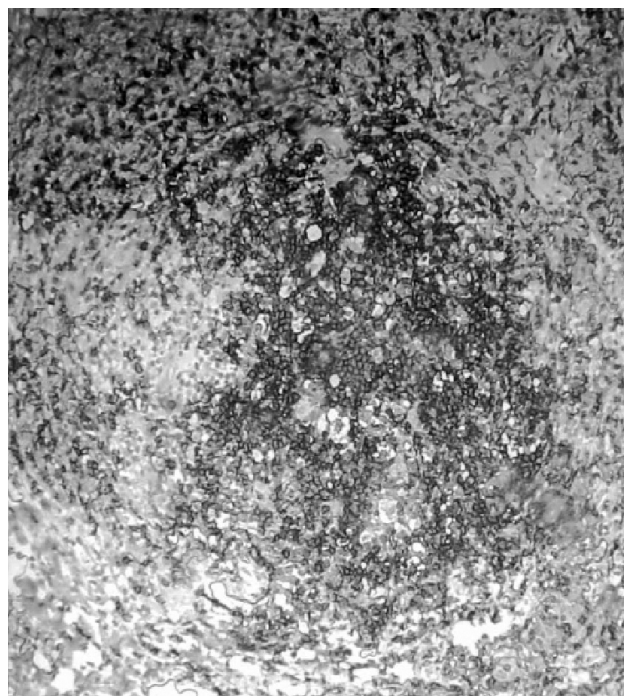
**Figure 4 : Aspect anatomopathologique**

*Marquage négatif des cellules par le CD30(x200)*

**Figure 5 : Aspect anatomopathologique**

*Marquage négatif des cellules par le CD 15 (x200)*

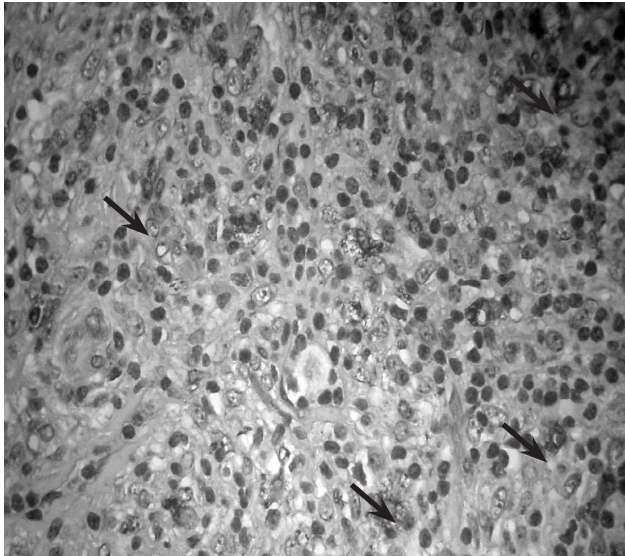
et le CD20 marque les follicules lymphoïdes (figure.6) .Par

**Figure 6 : Aspect anatomopathologique**

*Marquage au CD20 montrant au voisinage de la lésion un follicule B résiduel (x 100)*

ailleurs, les cellules histiocytaires marquent intensément le CD68 (figure.7). Selon le profil morphologique et immunohistochimique, le diagnostic d'une lymphadénite histiocytaire nécrosante de Kikuchi-Fujimoto a été retenu.

**Figure 7 :** Aspect anatomopathologique



Marquage CD68+ des histiocytes (□)(x400).

## Discussion

La lymphadénite histiocytaire nécrosante de Kikuchi Fujimoto est une entité mal connue, dont le diagnostic repose sur l'examen histopathologique d'une pièce d'exérèse ganglionnaire.

Décrite initialement par Kikuchi et Fujimoto en 1972, elle est plus fréquente en Asie, plus rare dans les pays occidentaux[1,2]. Elle touche en général la femme jeune dont la moyenne d'âge est de moins de 30 ans. Elle est révélée par une adénopathie cervicale le plus souvent, isolée et unilatérale, mais des adénopathies bilatérales et multiples peuvent être observées.

Habituellement asymptomatique, comme c'est le cas chez notre patiente, les ganglions peuvent être accompagnés de fièvre, sueurs, myalgies, de rash cutané et être douloureux. Les localisations extraganglionnaires, notamment cutanées, sont exceptionnelles. L'évolution est

indolente et les symptômes régressent spontanément en quelques semaines ou mois. Les signes biologiques sont dominés par un syndrome inflammatoire non spécifique. Une leucopénie peut être observée. Il existe parfois une élévation des LDH. Des lymphocytes atypiques circulants sont décrits chez 25 à 30% des patients. La biopsie ostéomédullaire est normale.

Le tableau clinique et biologique peut prêter à confusion avec un lymphome malin non Hodgkinien, ce qui amène à faire une biopsie exérèse avec une étude anatomopathologique et un éventuel complément immunohistochimique pour éliminer la possibilité d'une hémopathie maligne.

L'architecture ganglionnaire est partiellement conservée et des follicules lymphoïdes réactionnels, parfois à centre clair, sont persistants [3]. Les régions corticales et paracorticales sont remaniées par des plages de nécrose mal limitées et confluentes. Celles-ci renferment des débris nucléaires et sont limitées en périphérie par des plages diffuses d'histiocytes à cytoplasme clair. La composante histiocytaire peut être prédominante et les cellules nécrosées isolées et très focales. Des images de phagocytose des débris nucléaires peuvent être observées. Les mitoses sont présentes en nombre modéré. Les histiocytes sont étroitement mêlés à des lymphocytes de petite taille, des lymphocytes activés et de rares plasmocytes. L'absence de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles fait partie des éléments caractéristiques de la maladie. En périphérie des lésions, il peut exister des plages de lymphocytes T activés, parfois de grande taille pouvant simuler un lymphome à grandes cellules [4-5].

Selon la composante histologique prédominante observée, trois variétés histopathologiques sont décrites [6] :

- la forme nécrosante, qui représente plus de 50% des cas; comme c'est le cas dans notre observation.
- la forme proliférative pseudo-tumorale, avec nécrose limitée simulant un lymphome;
- la forme xanthomateuse riche en histiocytes.

Selon Kuo [6], ces trois types histologiques pourraient représenter différents stades de la maladie ou être le reflet de différentes étiologies ou réponses de l'hôte.

L'étude immunohistochimique permet de redresser le

diagnostic en montrant une prédominance des lymphocytes T dans les zones paracorticales. Les lymphocytes B sont peu nombreux et se résument à quelques follicules lymphoïdes primaires résiduels. Les lymphocytes T CD3+ CD8+ prédominent par rapport aux lymphocytes T CD4+ et présentent un phénotype cytotoxique activé avec expression du Granzyme B. Les histiocytes sont de phénotype CD68+ et expriment le lysozyme et la myéloperoxydase.

L'évolution est spontanément favorable, en moyenne de trois mois. Les récurrences sont très rares. La prise de corticostéroïdes pendant quelques jours permet de faire régresser les signes systémiques. L'évolution vers une maladie auto-immune de type lupus est possible mais très rare [7].

Dans le cas présent, le bilan auto-immun était négatif.

Le polymorphisme histologique de cette entité peut poser un problème de diagnostic différentiel essentiellement avec [8] :

- «L'adénite nécrosante lupique». Les aspects morphologiques sont très superposables à ceux observés dans la LHK, mais certains signes histologiques peuvent orienter vers une adénite lupique: la présence de corps hématophiles (débris nucléaires ayant réagi avec les ANCA) à la périphérie des zones nécrosées, des lésions de vascularite et de nombreux plasmocytes. Cependant, ces aspects sont parfois absents. Il est donc très difficile de distinguer l'adénite lupique de la maladie de Kikuchi-Fujimoto sur des arguments morphologiques, ce d'autant qu'une LHK peut précéder, être concomitante ou survenir après un lupus.

- Une «étiologie infectieuse spécifique». L'absence de polynucléaires altérés et de granulomes permet d'écarter l'hypothèse d'une maladie des griffes du chat ou d'une tuberculose.

- Dans la forme proliférative pseudotumorale, la

maladie de Kikuchi-Fujimoto peut simuler un « lymphome à grandes cellules » [5]. Dans cette forme histologique, la composante nécrotique et histiocyttaire est minime, et la composante T cytotoxique prédomine, pouvant réaliser des aspects histologiques inquiétants d'autant qu'elle présente un index mitotique élevé. Néanmoins, l'architecture ganglionnaire est partiellement conservée et le phénotype T CD8+ de la population lymphoïde atypique peut être un élément indicateur, les lymphomes T CD8+ cytotoxiques étant très rares dans les pays occidentaux.

La pathogénie de la maladie de Kikuchi-Fujimoto reste encore très controversée. L'hypothèse d'une réaction d'hypersensibilité retardée en réponse à un antigène a été évoquée. Différents agents pathogènes ont été incriminés, d'origine virale comme les virus Epstein Barr, HHV8 et le CMV[9] ou bactérienne à *Yersinia enterocolitica*[10]. Certains cas ont été décrits associés à des maladies systémiques comme le lupus, des connectivites mixtes et suggèrent au contraire un processus auto-immun.

Un traitement symptomatique (antipyrétiques, voire AINS) est le plus souvent suffisant. Une corticothérapie peut être parfois nécessaire, notamment en cas de forme récurrente ou prolongée [11].

## Conclusion

La maladie de Kikuchi-Fujimoto est une entité rare dont le tableau clinicobiologique peut prêter à confusion avec une hémopathie maligne particulièrement lymphomateuse. Le diagnostic est redressé par l'étude histopathologique couplée à un complément immunohistochimique. L'évolution est bénigne et la guérison sans traitement est la règle. Cependant, l'association possible avec un lupus implique une surveillance régulière.



## Références

1. Meyer O. La maladie de Kikuchi. *Ann Med Interne* (Paris) 1999; 150 : 199—204.
2. Frikhaa. F, Marzouka. S, Friguia. M. , Jalloulia. M, Kechaoua. M, Kaddoura. N, Boudawarab. T, Jlidib. R, Bahloulia. Z, : Maladie de Kikuchi-Fujimoto et connectivite: à propos de trois observations, *La Revue de médecine interne* 29 (2008) 129—134.
3. Diebold : Le pathologiste : pathologie ganglionnaire non tumorale. 215-223.
4. Viallard. J-F, Parrens. M, Lazaro. E, Caubet. O : Lymphadénite histiocytaire nécrosante ou maladie de Kikuchi-Fujimoto, *Presse Med.* 2007; 36 : 1683—1693
5. Chamulak GA, Brynes RK, Nathwani BN. Kikuchi-Fujimoto disease mimicking malignant lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2002; 14 : 514-523.
6. Copie-Bergman : Pièges morphologiques et immunohistochimiques en pathologie ganglionnaire. Observation n°2. Lymphadénite histiocytaire nécrosante de Kikuchi, *Annales de pathologie* (2008) 28, 101—104.
7. Hu S, KuoT T, Hong HS. Lupus lymphadenitis simulating Kikuchi's lymphadenitis in patients with systemic lupus erythematosus:a clinicopathological analysis of six cases and review of the literature. *Pathol Int* 2003; 53: 221—226.
8. Menasce LP, Banerjee SS, Edmondson D, Harris M. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease): continuing diagnostic difficulties. *Histopathology* 1998; 33 : 248—254.
9. Adjaoud. D, Boudjemaa.S, Boccon-Gibod. L, Leverger. G, Maladie de Kikuchi-Fujimoto : à propos de 5 cas et revue de la littérature, *Archives de pédiatrie* 14 (2007) 1333—1336.
10. Feller AC, Lennert K, Stein H, Bruhn HD, Wuthe HH. Immunohistology and aetiology of histiocytic necrotizing lymphadenitis. Report of three instructive cases. *Histopathology* 1999; 7 : 825—839.
11. Mseddi. S, Makni. S, Elloumi. M, Boudawara. T, Frikha. M, T.Souissi, La maladie de Kikuchi-Fujimoto: observation d'une forme généralisée, *Revue du Rhumatisme* 73 (2006) 498—501.