

# Nedeni Bilinmeyen Ateşin Etyolojisinde Kikuchi-Fujimoto Hastalığı

Deniz Gökengin<sup>1</sup>, H.Deniz Özkaya<sup>2</sup>, Muammer Karadeniz<sup>3</sup>, Yeşim Ertan<sup>4</sup>

**Özet:** Bu yayının amacı, infeksiyon hastalıkları kliniğine nedeni bilinmeyen ateş ile başvuran olgularda, nadir görülmekle birlikte, Kikuchi-Fujimoto hastalığı (KFH)'nin da dikkate alınmasının önemini vurgulamaktır. Otuz beş yaşında kadın hasta, öğleden sonra başlayan üşüme ve titreme ile yükselen ateş, ileri derecede halsizlik, kilo kaybı, yaygın eklem ağrıları ve sağ aksiller bölgede ağrılı şişlik yakınmaları ile Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Kliniğine başvurdu. Hastanın öyküsünde, daha önce herhangi bir yakınmasının olmadığı, yaklaşık 2.5 ay önce, ateş, ileri derecede halsizlik ve yaygın eklem ağrısı şeklindeki atakların başladığı ve 2-3 hafta aralarla 3 kez tekrarladığı öğrenildi. Hastanın ilk fizik bakışında ateş 38°C bulundu; sağ aksiller bölgede 1x1 cm boyutlarında derinde ele gelen ağrılı bir lenfadenopati (LAP) saptandı. Laboratuvar tetkiklerinde anemi, lökopeni, orta dereceli sedimentasyon yüksekliği, CRP ve LDH'da artış ve ANA 1/80 granüler (+) olarak bulundu. Radyolojik incelemelerde, aksiller ve servikal bölgenin ultrasonografi (USG) ile yapılan değerlendirilmesinde, sağ aksiller bölgede ve sağ anteryor servikal zincirde LAP'lar izlendi. Yapılan sağ aksiller lenf bezi eksizyonel biyopsisinin histolojik incelemesinde, lenf bezi parankiminde yaygın nekroz alanları izlendi. Debrili nekroz alanları çevresinde, çok sayıda fagosit aktivite gösteren makrofajlar ve arada az sayıda immünoblast görüldü. Bu bulgularla Kikuchi lenfadeniti (nekrotizan lenfadeniti) tanısı koyuldu. Daha önceki ataklarında olduğu gibi, herhangi bir tedaviye gerek kalmadan kendiliğinden şikayetleri gerileyen hastanın 1 yıllık izleminde, benzer yakınmaları olmadı. KFH'nin ayırıcı tanısında değerlendirilen hastalıkların tümü, nedeni bilinmeyen ateş grubunda bulunmaktadır. Özellikle LAP bulguları ile kliniğe başvuran nedeni bilinmeyen ateş olgularında, KFH'nin göz önünde bulundurulması, reaktif gibi görünen lenf bezinden, erken dönemde biyopsi alınmasını ve tanıya daha çabuk ve kolay varılmasını sağlayacaktır.

**Anahtar Sözcükler:** Kikuchi-Fujimoto hastalığı, nedeni bilinmeyen ateş, lenfadenopati.

**Summary:** Kikuchi-Fujimoto disease in the etiology of fever of unknown origin. The aim of this study was to emphasize the importance of considering a rare entity, Kikuchi-Fujimoto disease (KFD) in cases presenting with fever of unknown origin to the infectious diseases clinics. A thirty-five year-old woman presented to the Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, Ege University with complaints of chills and fever, severe fatigue, weight loss, generalized arthralgia and right axillary swelling. Her medical history revealed that her attacks of fever, severe fatigue and generalized arthralgia had started 2.5 months ago and recurred three times with intervals of 2-3 weeks. Her body temperature was 38°C and a painful lymphadenopathy (LAP) in 1x1 cm size was detected in the right axillary region with deep palpation in her physical examination. The laboratory analysis revealed anemia, leukopenia, a moderate elevation in erythrocyte sedimentation rate, elevated CRP and LDH and a positivity of granular ANA with a titer of 1/80. Multiple lymphadenopathies were detected in the right axillary and right anterior cervical chain by ultrasonographic assessment. The histological examination of the excisional biopsy of the axillary LAP revealed diffuse necrotic areas in the parenchyma of the lymph node. Many macrophages with phagocytic activity with a few immature cells in immunoblast appearance around the necrotic areas with debris were seen. The diagnosis of Kikuchi lymphadenitis (necrotizing lymphadenitis) was made according to these findings. The patient whose complaints recovered without any treatment as in her previous attacks had no recurrence in one-year follow-up. The diseases that should be considered in the differential diagnosis of KFD include all other diseases associated with fever of unknown origin. We conclude that the consideration of KFD particularly in cases of fever of unknown origin presenting with LAP may lead to an earlier biopsy of the reactive appearing lymph node and ultimately a quick and easy diagnosis may be made.

**Key Words:** Kikuchi-Fujimoto disease, fever of unknown origin, lymphadenopathy.

## Giriş

Kikuchi-Fujimoto hastalığı (KFH) ya da "Kikuchi'nin histiyositik nekrotizan lenfadeniti" ilk defa 1972 yılında birbirle-

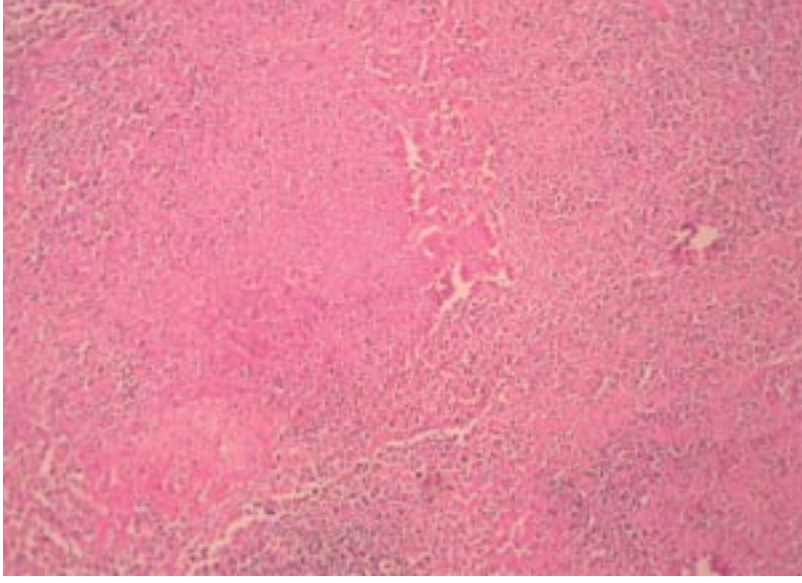
rinden bağımsız iki araştırmacı olan Kikuchi ve Fujimoto tarafından Japonya'da tanımlanmıştır (1,2). Doğu Asya'daki genç kadınlar arasında daha yüksek prevalansa sahip olan bu hasta-

(1) Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bornova-İzmir

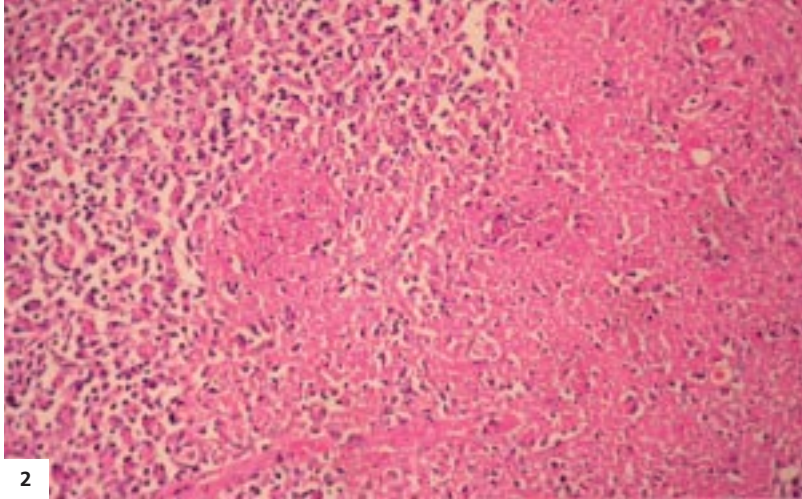
(2) Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Bornova-İzmir

(3) Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bornova-İzmir

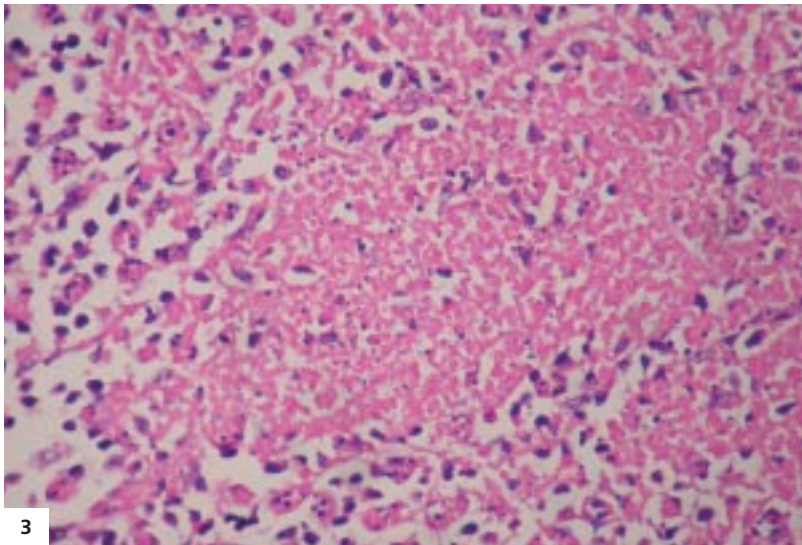
(4) Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Bornova-İzmir



**Resim 1.** Lenf nodu parankiminde yaygın nekroz alanları (hematoksilen-eozin).



2



3

lık artık günümüzde tüm dünya tarafından bilinmektedir. Özellikle servikal bölgede lenfadenopati (LAP), kilo kaybı, ateş, halsizlik, iştahsızlık, hepatosplenomegali, lökopeni ve atipik lenfositoz gibi bulgular hastalığın tipik özellikleridir (3).

Hastalığın nedeni halen bilinmemekle birlikte, EBV, HHV-6, HHV-8, parvovirus B-19, human T cell lenfotropik virus (HTLV), *Toxoplasma* ve *Yersinia enterocolitica* gibi mikroorganizmaların ve sistemik lupus erythematosus (SLE) gibi otoimmün hastalıkların etyolojide rol oynayabileceği düşünülmektedir (3-9). Ancak birçok spekülasyona rağmen KFH'nin etyolojisi halen bilinmemektedir.

KFH'nin tipik bulgularının, hematolojik maligniteler, otoimmün hastalıklar ve tüberküloz gibi birçok sistemik hastalıkta da görülebilmesi nedeniyle, hastalığın ayırıcı tanısı zordur ve ateş etyolojisi araştırılırken mutlaka göz önünde tutulmalıdır. Kesin tanı, büyüyen lenf bezinin histopatolojik olarak incelenmesi sonucu koyulmaktadır (1,3).

Bu yayının amacı, infeksiyon hastalıkları kliniğine nedeni bilinmeyen ateş ile başvuran olgularda, nadir görülmekle birlikte, KFH'nin de dikkate alınmasının önemini vurgulamaktır.

#### Olgu

Otuz beş yaşında kadın hasta, öğleden sonra başlayan üşüme ve titreme ile yükselen ateş, ileri derecede halsizlik, kilo kaybı (1 ay içinde 7 kg), yaygın eklem ağrıları ve sağ aksiller bölgede ağrılı şişlik yakınmaları ile Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Kliniğine başvurdu. Hastanın öyküsünde, daha önce herhangi bir yakınmasının olmadığı, yaklaşık 2.5 ay önce, özellikle geceleri üşüme ve titreme ile yükselen, terleme ile kendiliğinden düşen ateş, ileri derecede halsizlik ve yaygın eklem ağrısı şikayetlerinin başladığı ve bu yakınmaların, yaklaşık 10 gün kadar devam ettikten sonra kendiliğinden gerilediği öğrenildi. İki-üç hafta kadar sonra aynı şikayetlerin tekrarlaması üzerine bir sağlık kuruluşuna başvuran hastanın yapılan tetkiklerinde anemi, lökopeni, orta dereceli sedimantasyon yüksekliği saptan-

**Resim 2 ve 3.** Debrili nekroz alanları çevresinde fagositer aktivite gösteren makrofajlar ve arada immünoblast görüntüsünde hücreler (hematoksilen-eozin).

ması üzerine hastaya, sistemik nonspesifik viral bir infeksiyon geçirdiği ve bunun yanı sıra demir eksikliği anemisi olabileceği söylenerek, buna yönelik tedavi başlandığı saptandı. Bu atağı da yaklaşık 10 gün içinde kendiliğinden iyileşen hasta, aynı yakınmalarının bir ay kadar sonra yeniden ortaya çıkması üzerine, kliniğimize başvurdu.

Hastanın ilk fizik bakısında ateş 38°C bulundu; sağ aksiller bölgede 1x1 cm boyutlarında derinde ele gelen ağrılı bir lenfadenopati (LAP) saptandı. Eklem muayenesi, üst ve alt ekstremitelerin küçük eklemlerindeki minimal hassasiyet dışında normaldi. Diğer sistem bakıları olağandı. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu.

Yapılan laboratuvar incelemelerinde lökosit 2300/mm<sup>3</sup>, hemoglobin 11.0 gr/dl, trombosit 204 000/mm<sup>3</sup>, MCV 76.7 fl, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 55 mm/saat, CRP 18 mg/dl, LDH 527 U/lit (normal değer 230-460 U/lit) saptandı; diğer rutin biyokimyasal parametreler ve idrar bakısı normaldi. Periferik yaymasında, nötrofil %52, monosit %8, lenfosit %40 ve lenfositlerin bir kısmı koyu bazofilik sitoplazmalı, çentikli çekirdeğe sahip olup, %2'si atipik görünümüne idi. Protein elektroforezi ve IgG, IgM, IgA düzeyleri normal sınırlarda bulundu. Ferritin 129 ng/ml (normal değerler 13-150 ng/ml) ve tiroid fonksiyon testleri de normal sınırlardaydı.

Hastanın, yatışından itibaren üç gün boyunca, her öğleden sonra üşüme titreme ile 39°C'ye kadar yükselen ateşli dönemlerinde alınan kan kültürlerinde üreme olmadı.

Yapılan serolojik incelemelerinde anti-HAV IgM olumsuz, anti-HAV total olumlu, HBsAg olumsuz, anti-HBs olumsuz, anti-HBc IgM olumsuz, anti-HBc total olumsuz, anti-HCV olumsuz, EBV-VCA IgG olumlu, anti-EBV VCA IgM olumsuz, anti-HIV 1+2 olumsuz, rose-Bengal testi olumsuz, *Brucella* tüp aglutinasyon testi (standart Wright) olumsuz, anti-*Toxoplasma* IgG (IFAT) ve IgG (ELISA) olumsuz, IgM olumsuz saptandı. PPD testi ise nonreaktif olarak değerlendirildi.

Tümör göstergeleri (CEA, CA15-3, CA19-9, CA125) normal sınırlardaydı. ANA 1/80 granüler (+) saptanırken, diğer otoimmün göstergeler olumsuzdu. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi normosellüler kemik iliği olarak değerlendirildi.

Radyolojik incelemelerde, aksiller ve servikal bölgenin ultrasonografi (USG) ile yapılan değerlendirilmesinde, sağ aksiller bölgede 30 mm'lik konglomere, yağlı hilüslü, sağ anterior servikal zincirde ise en büyüğü 13 mm çapa ulaşan LAP izlendi. Memenin USG ve mamografik incelemesinde ise sağ aksillada birkaç adet reaktif özellikle olduğu düşünülen lenf bezi saptandı. Batın USG ve postero-anterior akciğer grafisi normal olarak değerlendirildi. Tüm vücut bilgisayarlı tomografi incelemesi, sağ aksiller fossada reaktif yapıda LAP'lar dışında normaldi. Bunun üzerine yapılan sağ aksiller lenf bezi eksizyonel biyopsisinin histolojik incelemesinde, lenf bezi parankiminde yaygın nekroz alanları izlendi. Debrili nekroz alanları çevresinde, çok sayıda fagositer aktivite gösteren makrofajlar ve arada az sayıda immünoblast görüntüsünde genç hücreler dikkati çekti (Resim 1, 2 ve 3). Bu bulgularla Kikuchi lenfadeniti (nekrotizan lenf adenit) tanısı konuldu.

KFH tanısı alan hasta, iki hafta hastanede yatırılarak izlendi. Bu süre içinde hiçbir tedavi almadı. Yatışının ilk üç gününden sonra ateş gözlenmedi. On beş gün sonra, hastanın tüm hematolojik ve biyokimyasal parametreleri kendiliğinden düzeldi. Daha önceki ataklarında olduğu gibi, herhangi bir tedaviye gerek

kalmadan kendiliğinden şikayetleri gerileyen hastanın 1 yıllık izleminde, benzer yakınmaları olmadı.

### İrdeleme

Sunulan olgu, KFH hastalığı olarak bilinen histiyositik nekrotizan lenfadenitin, ülkemizde nedeni bilinmeyen ateş olgularının ayırıcı tanısında göz önüne alınmasının önemini ortaya koymaktadır. KFH'nin genel klinik görüntüsü, öncelikle viral infeksiyonları düşündürür. Hastalıkta sıklıkla, ateşle birlikte grip benzeri semptomlar, ESH'de artış, nötropeni ve periferik yaymada da viral bir orijini destekleyen atipik lenfositlerle birlikte lenfositoz vardır (1,3,8). KFH'den, bazı viral infeksiyonların sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. Özellikle EBV, CMV, HHV-6 ve parvovirus B19 bunların başında gelmektedir (3-9). Ayrıca, Kaposi sarkomunun patogenezinin sorumlu olduğu bilinen HHV-8'in de KFH etyopatogenezinde rol oynayabileceği belirtilmiştir (8). Bunun yanında, toksoplazmoz, kedi tırmığı hastalığı, *Y. enterocolitica* ve en son olarak *Brucella melitensis* infeksiyonunu takiben KFH geliştiği bildirilmiştir (10,11). Çok nadiren, HIV ile infekte olgularda da KFH'ye rastlanmıştır (12-14). Ancak tüm bu bilgilere karşın, çoğu kez, sunulan olguda da olduğu gibi, herhangi bir infeksiyon etkenini tanımlamak mümkün değildir.

Olguda saptanan anemi, %2'lik atipik lenfosit oranı, yüksek ESH ve LDH değerindeki belirgin yükseklik, klinik belirti ve bulgularla birleştirildiğinde, malignite kuşkusunu destekler niteliktedir ve olgunun ayırıcı tanısında bu olasılık dikkate alınmıştır. Ancak, KFH'li hastaların hematolojik parametreleri değerlendirildiğinde, %50 civarındaki lökopeninin yanı sıra, atipik lenfositlerin ve serum LDH yüksekliğinin, bu hastalıkta da saptanabileceği görülmektedir (2,4). KFH'nin, hemofagositik sendrom ile birlikte seyrettiği olgular bildirilmiştir (15). Ayrıca, lenfoma tanısı almış ve tedaviyle kolayca remisyonu giren hastaların, aslında yanlış tanı almış oldukları, izlem sırasında KFH'nin gelişmesi üzerine anlaşılmıştır (16).

KFH'nin klinik ve histopatolojik olarak tüberkülozla karışması, özellikle ülkemiz açısından ayrı bir önem taşımaktadır. Klinik olarak kuvvetle tüberküloz lenfadeniti düşünülerek tedavi başlanan ve daha sonra histolojik inceleme sonucunda KFH tanısı alan olgular bildirilmektedir. Örneğin, Jayaraj ve arkadaşları (17)'nin yayımladığı bir araştırmada, 27 yaşında bir erkek hastada, servikal ve subklaviküler LAP ile seyreden KFH'nin, önce tüberküloz lenfadenit olarak değerlendirildiği, daha sonra ise KFH olduğunun anlaşıldığı görülmüştür. KFH tanısı almış 61 hastanın değerlendirildiği bir başka yayında ise, hastaların 5'inde geçirilmiş tüberküloz öyküsünün mevcut olması, tüberkülozun, KFH etyopatogenezinde rolü olup olmadığı sorusunu akla getirmiştir (18). Nepal'den bildirilen bir yayında, klinik olarak tüberküloz lenfadenit tanısı almış 6 olguda, yapılan histopatolojik incelemenin, KFH tanısı ile sonuçlandığı bildirilmektedir. Bu olguların histopatolojik incelemesinde, karyorektik debri ile karakterize soluk lenfositik odakların, koagülasyon nekrozunun ve eozinofilik debrinin bulunduğu, granülom yapıları, multinükleer Langhans tipi dev hücreler ve kazeifikasyon nekrozunun ise saptanmadığı ve bu nedenle tüberküloz tanısından uzaklaştırıldığı görülmektedir (3). Bir başka olgu sunumunda, hepatosplenomegali, pansitopeni ve aksiller LAP'ı olan bir çocuk hastada, tüberküloz lenfadenit düşünülerek



tüberküloz tedavisi başladıktan kısa bir süre sonra fulminan hepatit geliştiği, tanının KFH olduğunun anlaşılması üzerine ise tedavinin kesilip steroid başlanmasıyla hastalığın remisyona girdiği bildirilmektedir (19). Ülkemiz gibi tüberkülozun önemli bir sağlık sorunu olduğu ülkelerde, özellikle tüberküloz lenfadenitin ayırıcı tanısında KFH mutlaka göz önünde tutulmalıdır.

KFH, bazı klinik ve laboratuvar bulguları ile SLE ile de karışabilir. Özellikle sunulan olguda olduğu gibi, genç kadın hasta, LAP, yüksek ateş, lökopeni ve yüksek ESH, bunlar arasında sayılabilir. Bir diğer önemli nokta ise, SLE'nin, KFH seyri sırasında ortaya çıkmasıdır. Yapılan bir çalışmada, 61 KFH'li hastanın izlemi sırasında, biri tanıdan 1 ay, diğeri de 5 yıl sonra olmak üzere, 2 hastada SLE geliştiği bildirilmiştir (18). Diğer taraftan, KFH tanısı alan bir hastada, 3 yıl sonra, SLE'ye bağlı nörolojik tutuluş ortaya çıkmıştır (20). Yine bir başka yayında, KFH tanısı alıp, on ay sonra artrit, pansitopeni, ANA, anti-Smith ve anti-Ro olumluluğu ile SLE tanısı alan bir olgu sunulmuştur (21). KFH tanısı alan ve agresif bir seyir gösterip ölen bir hastanın otopsi bulgularında, SLE'nin karakteristik lenfadeniti saptanmıştır (22). Bu bulgular, SLE'nin, KFH'li hastaların hem ayırıcı tanısında hem de izleminde önem taşıdığını göstermektedir. Ayrıca, skleroderma, erişkin Still hastalığı, interstisyel akciğer hastalığı, Hashimoto tiroiditi ve polimiyozit gibi diğer otoimmün hastalıkların da KFH ile birlikte görülebildiği bildirilmektedir (23-27) Sunulan olguda ANA'nın 1/80 titrede olumlu bulunması, hastalığın SLE ile ilişkisini gündeme getirmiş; ancak, SLE'nin diğer klinik ve laboratuvar parametrelerinin bulunmaması ve 1 yıllık izlemde SLE ya da başka bir otoimmün hastalık düşündürecek herhangi bir bulguya rastlanmaması nedeniyle, bu olasılık şimdilik göz ardı edilmiştir.

KFH'nin deriyi ve santral sinir sistemini de etkileyebildiği bildirilmektedir. Yüzde papülo-nodüler lezyonlar ya da yüz ve vücudun üst tarafını etkileyen eritematöz makülopapüler döküntüler şeklinde ortaya çıkabilen deri lezyonları, SLE'nin tipik cilt lezyonlarına benzeyebileceği gibi, atipik görünümde de olabilir (28,29). KFH'nin seyri sırasında, aseptik menenjit, akut serebellar ataksi, mononeuritis multiplex ve periferik nöritin de gelişebildiği belirtilmektedir (30,31).

Hastalığın prognozu genellikle iyidir ve ciddi komplikasyonlar gelişmedikçe, sunulan olguda da görüldüğü gibi, çoğu kez kendiliğinden iyileşir. Yapılan çalışmalarda, şiddetli sistemik ve konstitüsyonel semptomu olan uzamış olgularda, antibiyotik veya nonsteroid antiinflatuar ilaçlara yanıt alınmadığı saptanmıştır. (32). Şiddetli semptomları olan hastalarda veya yineleyen olgularda, nörolojik ve ciddi cilt tutulumu olanlarda yüksek doz steroid ile yangısal reaksiyonların azaldığı ve servikal lenf bezlerinin küçüldüğü gözlenir. Bu nedenle, özellikle mononeuritis multiplex, aseptik menenjit, hemofagositik sendrom ve serebellar ataksi olgularında yüksek doz steroid tedavisi önerilmektedir (33,34). Yüksek LDH ve ANA seviyeleri olan hastalarda ve LAP basısı nedeniyle ortaya çıkan belirtilerin giderilmesi amacıyla steroid kullanılabilir.

KFH'de nüks, %2-3 gibi düşük oranlarda görülmektedir. Sunulan olguda, semptomların ilk kez ortaya çıkmasından sonra, iki ay içinde kendiliğinden gerileyen 2 atak olması, KFH'nin nükslerle seyredebileceği görüşünü desteklemektedir. Bildiri-

len nükslerin hemen hemen tümünün, bu olguda olduğu gibi, ilk epizoddan sonraki birkaç hafta içinde ortaya çıktığı gözlenmiştir. Buna karşın, iki olguda, ilk epizoddan 12 ve 19 yıl sonra alevlenme olduğu bildirilmiştir (35,36). Bu nedenle KFH tanısı alan hastalar, geçmişte buna benzer klinik tabloların varlığı açısından mutlaka sorgulanmalıdır.

Görüldüğü gibi, KFH'nin ayırıcı tanısında değerlendirilen hastalıkların tümü, nedeni bilinmeyen ateş grubunda bulunmaktadır. Özellikle LAP bulguları ile kliniğe başvuran nedeni bilinmeyen ateş olgularında, KFH'nin göz önünde bulundurulması, reaktif gibi görünen lenf bezinden, erken dönemde biyopsi alınmasını ve tanıya daha çabuk ve kolay varılmasını sağlayacaktır.

### Kaynaklar

1. George TI, Jones CD, Zehnder JL, Warnke RA, Dorfman RF. Lack of human herpesvirus 8 and Epstein-Barr virus in Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Hum Pathol* 2003; 34(2): 130-5
2. Amir AR, Amr SS, Sheikh SS. Kikuchi-Fujimoto's disease: report of familial occurrence in two human leucocyte antigen-identical non-twin sisters. *J Intern Med* 2002; 252(1): 79-83.
3. Adhikari RC, Sayami G, Lee MC, Basnet RB, Shrestha PK, Shrestha HG. Kikuchi-Fujimoto disease in Nepal: a study of 6 cases. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127(10): 1345-8
4. Stephan JL, Jeannoel P, Chanoz J, Gentil-Perret A. Epstein-Barr virus-associated Kikuchi disease in two children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23(4): 240-3
5. Chiu CF, Chow KC, Lin TY. 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; 113(6):774-81
6. Krueger GR, Huetter ML, Rojo J, Romero M, Cruz-Ortiz H. Human herpesviruses HHV-4 (EBV) and HHV-6 in Hodgkin's and Kikuchi's diseases and their relation to proliferation and apoptosis. *Anticancer Res* 2001; 21(3C): 2155-61
7. Johnson LB, Pasumarthy A, Saravolatz LD. Parvovirus B19 infection presenting with necrotizing lymphadenitis. *Am J Med* 2003; 114(4): 340-1
8. Huh J, Kang GH, Gong G, Kim SS, Ro JY, Kim CW. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in Kikuchi's disease. *Hum Pathol* 1998; 29(10): 1091-6
9. Chen YH, Lan JL. Kikuchi disease in systemic lupus erythematosus: clinical features and literature review. *Microbiol Immunol Infect* 1998 Sep; 31(3): 187-92
10. Aguiar JL, Paniago AM, Aguiar ES, Cunha R, Odashiro M, Takita L. Kikuchi's disease: report of 2 cases and a brief review of the literature. *Braz J Infect Dis* 2000; 4(4): 208-11
11. Charalabopoulos K, Papalimneou V, Charalabopoulos A, Bai M, Agnantis N. Brucella melitensis infection stimulates an immune response leading to Kikuchi-Fujimoto disease. *In Vivo* 2003; 17(1): 51-3
12. Abad A., Baraia E. Kikuchi disease in an acquired immunodeficiency syndrome patient. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999; 17: 193-4
13. Ereno C. Kikuchi lymphadenitis and AIDS. *Histopathology* 1999; 34: 273
14. Pasouinucci S, Donisi PM, Cavinato F. Kikuchi's disease in a patient infected with AIDS. *AIDS* 1991; 5: 235
15. Yufu Y, Matsumoto M, Miyamura T, Nishimura J, Nawata H, Ohs-hima K. Parvovirus B19-associated haemophagocytic syndrome with lymphadenopathy resembling histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease). *Br J Haematol* 1997; 96(4): 868-71
16. Yoshino T, Mannami T, Ichimura K, Takenaka K, Nose S, Yamadori I, Akagi T. Two cases of histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto's disease) following diffuse large B-cell lymphoma. *Hum Pathol* 2000; 31(10):1328-31
17. Jayaraj SM, Lloyd J, Frosh AC, Patel KS. Kikuchi-Fujimoto's syndrome masquerading as tuberculosis. *J Laryngol Otol* 1999; 113(1): 82-4

18. 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(5): 650-3
19. Sierra ML, Vegas E, Blanco-Gonzalez JE, Gonzalez A, Martinez P, Calero MA. Kikuchi's disease with multisystemic involvement and adverse reaction to drugs. *Pediatrics* 1999; 104(2): 24
20. Komocsi A, Tovari E, Pajor L, Czirjak L. Histiocytic necrotizing lymphadenitis preceding systemic lupus erythematosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15(5): 476-80
21. Vila LM, Mayor AM, Silvestrini IE. Therapeutic response and long-term follow-up in a systemic lupus erythematosus patient presenting with Kikuchi's disease. *Lupus* 2001; 10(2): 126-8
22. Quintas-Cardama A, Fraga M, Cozzi SN, Caparrini A, Maceiras F, Forteza. Fatal Kikuchi-Fujimoto disease: the lupus connection. *Ann Hematol* 2003; 82(3): 186-8
23. Cousin F, Grezard P, Roth B, Balme B, Gregoire-Bardel M, Perrot H. Kikuchi disease associated with Still disease. *Int J Dermatol* 1999; 38(6): 464-7
24. Wilkinson CE, Nichol F. Kikuchi-Fujimoto disease associated with polymyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39(11): 1302-4
25. Sharma OP. Unusual systemic disorders associated with interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2001; 7(5): 291-4
26. Laeng RH, Stamm B. Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis driven by activated cytolytic T-cells: an example associated with systemic scleroderma. *Histopathology* 1999; 34(4): 373-4
27. Keogh MA, Williamson RM, Denaro CP. Kikuchi's disease associated with parotidomegaly, thyroiditis and a rash in a young man. *Aust N Z J Med* 2000; 30(5): 633-4
28. Imai K, Yokozeki H, Nishioka K. Kikuchi's disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis) with cutaneous involvement. *J Dermatol* 2002; 29(9): 587-92
29. Kaur S, Thami GP, Mohan H, Kanwar AJ. Kikuchi disease with facial rash and erythema multiforme. *Pediatr Dermatol* 2001; 18(5): 403-5
30. Sugiyama A, Araki E, Arakawa K, Kikuchi H, Iwaki T, Yamada T, Kira J. A case of subacute necrotizing lymphadenitis complicated with brachial plexus neuritis. *Rinsho Shinkeigaku* 1998; 38(10-11): 941-4
31. Aşardağ E, Akalın T, Büyük S, Ağan M, Oruç N, Çağman K, Gulle A. Kikuchi-Fujimoto hastalığı: bir vaka bildirisi. *Klimik Derg* 2002; 15(2): 62-6
32. Famularo G, Giustiniani MC, Marasco A, Minisola G, Nicotra GC, De Simone C. Kikuchi Fujimoto lymphadenitis: case report and literature review. *Am J Hematol* 2003; 74: 60-3
33. Tsuboi Y, Hayashi I, Hori T, Takahashi M, Yamada T. Subacute necrotizing lymphadenitis associated with mononeuritis multiplex. A case report. *Rinsho Shinkeigaku* 1999; 39(4): 465-7
34. Jang YJ, Park KH, Seok HJ. Management of Kikuchi's disease using glucocorticoid. *J Laryngol Otol* 2000; 114(9): 709-11
35. Blewitt RW, Kumar SN, Abraham JS. Recurrence of Kikuchi's lymphadenitis after 12 years. *J Clin Pathol.* 2000; 53(2): 157-8
36. Kosch M, Hausberg M, Barenbrock M, Rahn KH, Kisters K. Histiocytic, necrotizing lymphadenitis as rare cause of cervical lymphadenopathy and fever of unknown origin - a case of biopsy proven recurrence over 19 years. *Eur J Haematol* 1999; 63: 282-3