



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Communication brève

Maladie de Kikuchi-Fujimoto ou lymphadénite histiocytaire nécrosante : à propos de deux cas familiaux



Kikuchi-Fujimoto's disease or histiocytic necrotizing lymphadenitis: A report of two familial cases

R. Bakir^{a,*}, A.-L. Lecapitaine^a, J. Chevalier^a, B. Juberthie^b, M.-A. Bouldouyre^a, H. Gros^a

^a Service de médecine interne et de maladies infectieuses, centre hospitalier Robert-Ballanger, 1, boulevard Robert-Ballanger, 93602 Aulnay-sous-Bois cedex, France

^b Service d'anatomie pathologique, centre hospitalier Robert-Ballanger, 1, boulevard Robert-Ballanger, 93602 Aulnay-sous-Bois cedex, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 19 février 2016

Mots clés :

Maladie de Kikuchi-Fujimoto

Familial

Hérédité

Lymphadénite histiocytaire nécrosante

RÉSUMÉ

Introduction. – La lymphadénite histiocytaire nécrosante ou maladie de Kikuchi-Fujimoto est caractérisée principalement par une inflammation ganglionnaire dont la parenté avec le lupus systémique est généralement admise.

Observations. – Notre description de deux cas familiaux touchant une mère et sa fille à plusieurs années d'intervalle a pour but de soulever l'hypothèse de l'existence d'un terrain génétique dans cette maladie à l'instar de ce qui est observé dans les maladies auto-immunes.

Conclusion. – La physiopathologie de la maladie de Kikuchi-Fujimoto est probablement multifactorielle et ferait intervenir des facteurs génétiques prédisposants et un élément déclenchant, probablement infectieux.

© 2016 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Introduction. – The histiocytic necrotizing lymphadenitis or Kikuchi-Fujimoto's disease is characterized by a lymph node inflammation whose similarity with systemic lupus is generally admitted.

Case report. – Our description of two familial cases aims at raising the hypothesis of the existence of a genetic background in this disease following the example of what is observed in the autoimmune diseases.

Conclusion. – Pathophysiology of Kikuchi-Fujimoto's disease is probably multifactorial and may include predisposing genetic background and a possible infectious triggering event.

© 2016 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

La lymphadénite histiocytaire nécrosante ou maladie de Kikuchi-Fujimoto (MKF) est une atteinte inflammatoire ganglionnaire le plus souvent de localisation cervicale et généralement de bon pronostic. Une parenté avec le lupus érythémateux disséminé a été soulevée du fait de la constatation d'anomalies immunitaires

chez certains patients et de la possible association synchrone ou asynchrone avec cette affection.

Il nous a paru intéressant, dans ce contexte de terrain d'auto-immunité possible, de rapporter deux cas de MKF ayant touché une mère et sa fille à plusieurs années d'intervalle.

2. Observations

2.1. Observation 1

Il s'agissait d'une patiente âgée de 20 ans, d'origine indienne, ayant été hospitalisée pour fièvre en novembre 2014. Dans

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : redouane.bakir@ch-aulnay.fr (R. Bakir).

ses antécédents, on retrouvait la notion d'une fièvre prolongée « idiopathique » en 2003 (hospitalisation en pédiatrie), de maladie migraineuse et d'appendicectomie. Elle présentait depuis 15 jours une fièvre oscillant entre 38,5 °C et 39,5 °C sans point d'appel infectieux, associée à des frissons et à des sueurs. À l'interrogatoire, la patiente décrivait l'apparition, deux semaines auparavant, d'une adénopathie cervicale gauche ayant régressé spontanément en quelques jours.

L'examen physique était strictement normal. Il n'y avait notamment pas d'adénopathie superficielle.

L'enquête infectieuse restait négative malgré la persistance d'une fièvre hectique : radiographie thoracique normale, examen cytot bactériologique des urines et hémocultures négatifs. Le bilan était complété par un examen tomodynamométrique thoraco-abdomino-pelvien, qui mettait en évidence une coulée ganglionnaire sous-diaphragmatique latéro-aortique gauche sans hépatomégalie ni splénomégalie. Le TEP scan montrait un aspect hypermétabolique de ces adénopathies. Le bilan hépatique et les LDH étaient normaux. La protéine C-réactive (CRP) était à 99 mg/L. L'hémogramme objectivait une anémie modérée non régénérative avec une hémoglobine à 11 g/dL, une microcytose à 80 fL, une neutropénie à 1,3 g/L, une lymphocytose et des plaquettes normales. Les sérologies VIH, VHB, VHC, brucellose, syphilis (TPHA et VDRL) et toxoplasmose étaient négatives. Les sérologies CMV et EBV étaient en faveur d'une infection ancienne. La recherche d'anticorps antinucléaires et de facteur rhumatoïde restait négative, mais les anticorps anti-SSA étaient faiblement positifs. Le test de Coombs était faiblement positif en IgG, négatif en C3d. La ferritine était basse et la procalcitonine normale.

Face à cette hyperthermie inexpliquée et aux résultats de l'imagerie, l'hypothèse diagnostique évoquée en premier lieu était celle d'un lymphome. Néanmoins, l'évolution était favorable à j7 avec apyrexie durable et normalisation de la CRP. En l'absence d'adénopathie superficielle à biopsier et dans l'hypothèse d'une pathologie virale, la sortie était autorisée avec un scanner de contrôle 3 semaines plus tard.

La patiente était revue en consultation 10 jours plus tard et restait asymptomatique. L'examen physique était normal. On constatait une prise de poids de 2 kg.

Il s'agissait d'une rémission de courte durée ; en effet, la patiente était à nouveau hospitalisée 2 semaines plus tard en raison de la réapparition de la fièvre. L'examen montrait l'apparition d'une adénopathie jugulo-carotidienne droite douloureuse sans foyer buccal ou ORL, et d'une adénopathie axillaire gauche sans caractère inflammatoire.

La réalisation d'une biopsie du ganglion axillaire était décidée : l'examen montrait une architecture ganglionnaire largement détruite par des plages monomorphes de cellules paraissant histiocytaires (Fig. 1 et 2). Il ne persistait qu'une couronne de tissu lymphoïde résiduel en périphérie avec quelques follicules possédant parfois des centres clairs. Les plages histiocytaires comprenaient de nombreux débris cellulaires mais aussi des lymphocytes ainsi que des immunoblastes assez nombreux. On notait quelques petits foyers de nécrose. Les polynucléaires étaient très rares. L'étude immunohistochimique montrait des histiocytes CD68+ associés à une population lymphocytaire essentiellement T (CD3 et CD5+). Les cellules immunoblastiques de phénotype T restaient négatives pour CD30, CD15 et EMA. La recherche de mycobactéries à l'examen direct et la PCR BK étaient négatives. L'aspect réalisé était celui d'une forme proliférative de MKF.

Avec un simple traitement symptomatique, l'évolution était favorable avec un recul de 6 mois. Le scanner de contrôle montrait une très nette diminution des adénopathies sous-diaphragmatiques.

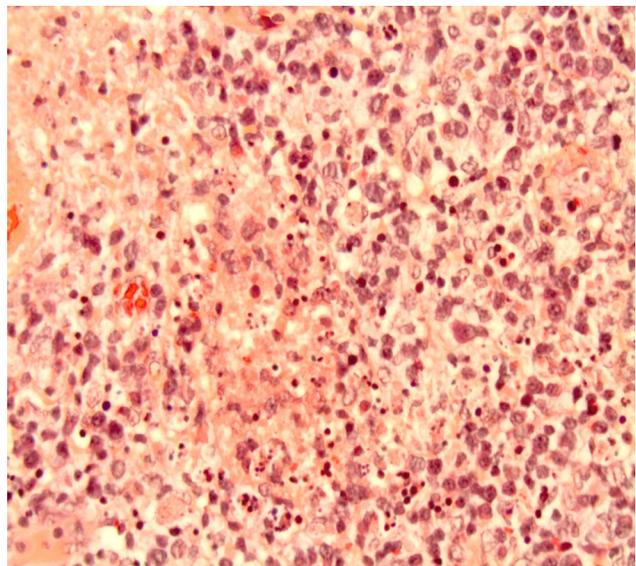


Fig. 1. 1^{re} observation : plages histiocytaires très riches en corps tingibles. Présence d'une zone de nécrose débutante en haut à gauche (hématéine éosine safran × 20).

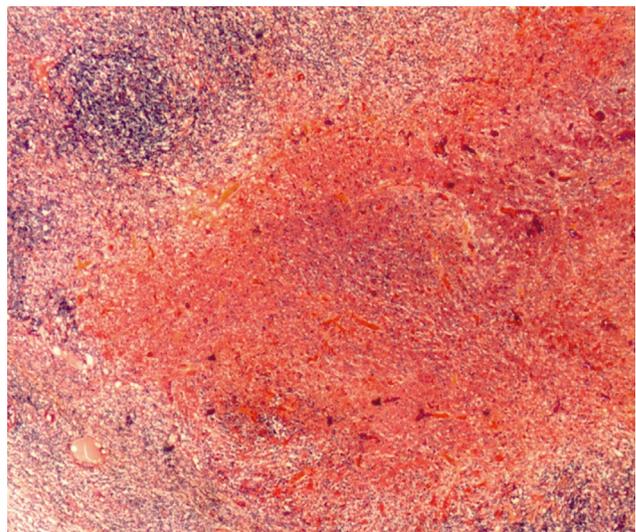


Fig. 2. 1^{re} observation : délimitation nette entre les plages histiocytaires (en bas) et les plages lymphocytaires (en haut). Présence de nombreux immunoblastes (Giemsa × 20).

Un typage HLA était réalisé et retrouvait les haplotypes suivants : A01 et 01, B37 et 57, DRB1*07 et 10, DQB1*03 et 05 (Tableau 1).

2.2. Observation 2

On retrouvait chez la mère de notre patiente, âgée de 44 ans, un antécédent de MKF, diagnostiquée en 1994 et en 1999, sans preuve histologique, s'étant manifestée par une fièvre, des

Tableau 1

Groupe HLA des deux patientes rapportées.

1 ^{re} observation (fille)	2 ^e observation (mère)
A01	A01 A03
B57	B37 B52
DRB1*07	DRB1*10 DRB1*15
DQB1*03	DQB1*05 DQB1*06

En gras, haplotypes communs.

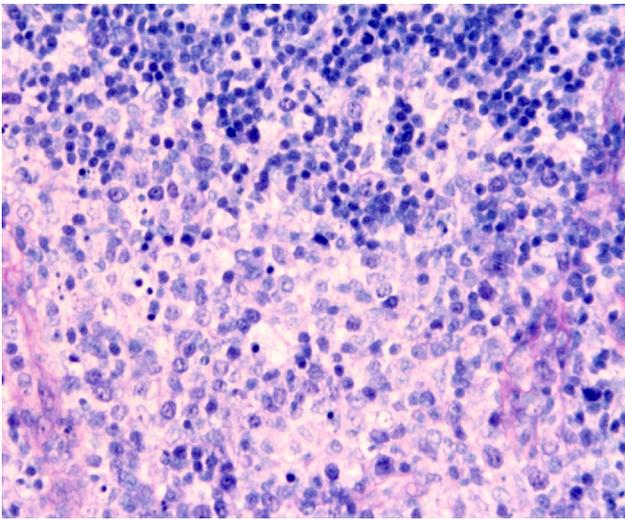


Fig. 3. 2^e observation : lésions de nécrose très étendue (hématoxyne éosine safran $\times 4$).

adénopathies cervicales, axillaires, et une neutropénie pendant une semaine.

Cette patiente avait été hospitalisée en 2005 pour fièvre autour de 38 °C accompagnée d'algies diffuses. Il n'y avait pas d'autre signe d'appel. L'examen physique était normal. Il n'y avait pas d'adénopathie palpable. La CRP était à 52 mg/L, le taux d'hémoglobine à 10,7 g/dL, les polynucléaires neutrophiles à 0,7 g/L, les lymphocytes à 1,22 g/L et les plaquettes à 207 g/L. La fonction rénale et le bilan hépatique étaient normaux. L'examen cyto bactériologique des urines montrait une bactériurie asymptomatique à *Proteus mirabilis*. La sérologie EBV témoignait d'une infection ancienne. La recherche d'anticorps antinucléaires était négative. Le test de Coombs direct était faiblement positif en IgG, négatif en C3d. La ponction sternale ramenait une moelle riche et qualitativement normale.

Le scanner thoraco-abdomino-pelvien mettait en évidence des adénopathies axillaires droites en partie nécrosées, sans autre anomalie.

La biopsie ganglionnaire montrait des plages de nécrose comportant des cellules histio-macrophagiques (Fig. 3). L'immunomarquage montrait une répartition homogène du marquage CD3, CD20, CD10 et CD5. Il n'y avait pas d'argument pour une pathologie maligne ou granulomateuse. La recherche de mycobactéries était négative. Cet aspect avait fait retenir le diagnostic de forme nécrosante de MKF.

Une nouvelle poussée aurait eu lieu en 2007 (pas de dossier retrouvé). Le bilan auto-immun réalisé en raison d'arthralgies inflammatoires serait resté négatif. Elle était depuis asymptomatique.

Le typage HLA donnait les résultats suivants : A01 et 03, B37 et 52, DRB1*10 et 15, DQB1*05 et 06 (Tableau 1).

3. Discussion

La MKF a été décrite en 1972. Plus fréquente en Asie et notamment au Japon, elle survient typiquement chez un sujet jeune de sexe féminin ; elle se manifeste par une ou plusieurs adénopathies parfois douloureuses siégeant préférentiellement en région cervicale, associées à de la fièvre. Une étude rétrospective française de 91 cas a récemment été publiée [1]. La survenue d'adénopathies profondes dans notre première observation est bien documentée dans la littérature. On peut observer occasionnellement des arthro-myalgies, des sueurs nocturnes ou des éruptions cutanées. Biologiquement, le syndrome inflammatoire est loin d'être

constant, mais présent dans environ la moitié des cas de la série française [1] ; la leuco-neutropénie est évocatrice ; on peut aussi observer une hyper-lymphocytose et la présence de lymphocytes atypiques. Les marqueurs d'auto-immunité sont habituellement négatifs, mais là encore les données de la série française sont différentes puisque les auteurs retrouvent la présence d'anticorps antinucléaires et anti-DNA natif respectivement dans 45,2% et 18% des cas. La réalisation d'un TEP scan est utile en cas de forme fébrile inexpliquée [1].

L'histologie ganglionnaire permet de distinguer une forme proliférative lympho-histiocytaire (dans laquelle l'association d'histiocytes, de monocytes plasmocytoides, d'immunoblastes, de débris de caryorrhexie et l'absence de neutrophiles serait caractéristique), une forme nécrosante, de diagnostic différentiel parfois difficile avec le lupus et une forme xantho-granulomateuse plus rare. Ces 3 aspects se succèderaient dans cet ordre [2].

Le lien étiologique avec de nombreux virus (HHV6, HTLV1, CMV, Parvovirus B19) a été suspecté à partir d'études sérologiques dont on connaît le caractère peu spécifique, mais n'a jamais été confirmé, la recherche par PCR étant souvent négative. La controverse existe en revanche pour ce qui concerne le HHV8 et surtout l'EBV pour lequel les études restent néanmoins discordantes.

Le diagnostic différentiel le plus important de la MKF reste celui du lymphome, mais l'histologie permet en règle générale de trancher. Le clinicien est amené à discuter certaines maladies infectieuses, notamment la tuberculose, la maladie des griffes du chat, la toxoplasmose, l'infection par le VIH ou par l'EBV.

L'évolution est habituellement favorable avec un simple traitement antipyrétique ou antalgique. Dans les cas les plus sévères, une corticothérapie transitoire est le plus souvent efficace. Il est plus rare d'avoir recours aux immunoglobulines intraveineuses, à l'hydroxychloroquine, voire à l'étoposide en cas de syndrome d'activation lympho-histiocytaire associé.

Les rechutes ultérieures sont rares (moins de 5% des cas), mais notées dans 21% des cas au cours de la première année dans la série française [1].

La parenté entre la MKF et le lupus a été maintes fois soulignée. La maladie peut apparaître avant, simultanément ou postérieurement. Les auteurs turcs ont retrouvé dans la littérature 13% de lupus parmi 244 patients, cette fréquence étant moindre en Europe qu'en Asie [3]. En revanche, dans la série française, 25% des 91 patients avaient un lupus [1]. Dans onze cas, la maladie était déjà connue, les 2 maladies étaient simultanées dans 10 cas et 2 patients ont développé un lupus au cours de l'année suivante. Dans cette étude, la présence d'arthralgies, de lésions cutanées, d'une perte de poids et d'anticorps antinucléaires étaient significativement associée à un lupus. Le risque de lupus après une MKF est autour de 2% [1,3]. La possibilité d'un rash cutané, d'arthralgies et d'anticorps antinucléaires dans la MKF conduit certains auteurs à penser qu'il s'agirait d'une forme fruste de lupus ou d'une manifestation de la maladie. Pour d'autres, la MKF pourrait agir comme un facteur déclenchant une auto-immunité sur un terrain génétiquement prédisposé [2].

L'histologie ganglionnaire dans le lupus est de surcroît proche de celle de la MKF et parfois le diagnostic différentiel est impossible à l'histologie seule. On pourra s'appuyer sur la présence dans le lupus de corps hématoxyliques, d'éventuelles altérations vasculaires et de polynucléaires plus nombreux dans les lésions jeunes.

Les cas familiaux sont exceptionnellement rapportés dans la littérature. Les deux cas que nous présentons concernent une mère et l'une de ses filles d'origine indienne ayant présenté une maladie de Kikuchi à au moins 7 ans d'intervalle. Les stigmates d'auto-immunité étaient un test de Coombs direct faiblement positif en IgG dans les 2 cas et la présence d'anticorps anti-SSA dans le premier cas. L'évolution a été favorable chez la mère et la fille, mais le recul est très insuffisant chez cette dernière.

Des cas familiaux ont déjà été rapportés, principalement par des auteurs japonais. La plupart de ces publications sont en langue japonaise [4]. Asano et al. signalent 4 cas : deux frères âgés de 23 et 21 ans, atteints à 2 semaines d'intervalle, un père et sa fille âgés de 50 ans et 16 ans, le père ayant présenté la maladie 2 mois après la fille [4]. Dans cette publication, c'est l'hypothèse infectieuse qui est privilégiée, notamment en raison du délai très court séparant l'atteinte des 2 parents. Les modifications des paramètres immunitaires étudiés ont été considérées comme secondaires au phénomène infectieux. Atarashi et al. décrivent le cas d'un patient âgé de 46 ans dont la sœur a présenté, à l'âge de 32 ans, une fièvre récurrente avec splénomégalie et adénopathie cervicale [5]. En l'absence de biopsie ganglionnaire, le diagnostic de MKF n'a pu être posé avec certitude. Là encore, l'hypothèse infectieuse était retenue car les 2 patients étaient porteurs du virus HTLV1. Enfin, Ifeacho et al. signalent la survenue d'une MKF chez un homme de 55 ans et chez sa fille 7 ans auparavant [6].

D'autres publications insistent principalement sur le rôle probable du terrain génétique. Tanaka et al. ont détaillé le système HLA de 86 patients japonais malades et 525 sujets contrôles bien portants [7]. Ils ont constaté dans le premier groupe une augmentation de la fréquence des groupes HLA DPA1*01, DPB1*0202 et 0402. Les haplotypes DPB1*0501 et 0901 étaient moins fréquents que chez les témoins. Une publication antérieure du même groupe sur des effectifs plus faibles retrouvait une plus grande fréquence de l'HLA A11 et DR12 chez les patients [8]. Stasiuk et al. rapportent l'atteinte de 2 sœurs survenue à 2 ans d'intervalle [9]. Ces 2 patientes étaient porteuses des haplotypes HLA A02, B39, DRB1*08 et 14, DQB1*03. L'allèle DQB1*03 est présent dans notre premier cas. Amir et al. publient les cas de 2 sœurs âgées de 30 et 24 ans au moment du diagnostic, touchées à 10 ans d'intervalle [8]. Ces 2 patientes HLA identiques non jumelles présentaient les haplotypes A31 et 31, B35 et 49, B4 et 6, DR13 et 15, DR51 et 52, et enfin DQB1*06 et 06. Ce dernier allèle est retrouvé dans notre second cas (Tableau 1).

Nous avons retrouvé un allèle commun avec un cas publié chez chacune de nos patientes, mais ces allèles ne correspondent pas à leur haplotype identique qui est le suivant : A01, B37, DRB1*10 et DQB1*05 (l'allèle DPB1 n'a pas été recherché). Cela dit, les 2 études de cas familiaux en dehors de notre retrouvent une communauté d'haplotypes HLA pour chacune d'entre elles, mais ne sont cohérentes ni entre elles ni avec les résultats de groupage HLA dans le lupus. De plus, la variabilité ethnique des allèles HLA rend difficile toute comparaison.

Une origine infectieuse a été largement discutée dans la littérature. Néanmoins, l'existence de cas familiaux, dont certains, comme les nôtres, touchent 2 patients à plusieurs années d'intervalle, la parenté symptomatique avec le lupus systémique, la plus grande fréquence chez la femme dans la plupart des publications notamment la plus récente [1], l'existence de groupes HLA particuliers dans certaines publications, amènent à évoquer l'importance du terrain génétique. Ce terrain pourrait favoriser la survenue de la maladie à la suite d'une exposition à un facteur infectieux ou environnemental.

4. Conclusion

La physiopathologie de la MKF est probablement multifactorielle et ferait intervenir, comme dans de nombreuses autres pathologies, des facteurs génétiques prédisposants et un élément déclenchant, probablement infectieux. Des études complémentaires permettraient d'apporter une réponse à cette hypothèse.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Dumas G, Prendki V, Haroche J, Amoura Z, Cacoub P, Galicier L, et al. Kikuchi-Fujimoto disease, retrospective study of 91 cases and review of the literature. *Medicine* 2014;93:372–82.
- [2] Viillard JF, Parrens M, Lazaro E, Caubet O, Pellegrin JL. Lymphadénite histiocyttaire nécrosante ou maladie de Kikuchi-Fujimoto. *Presse Med* 2007;36:1683–93.
- [3] Kucukardali Y, Solmazgul E, Kunter E, Oncul O, Yildirim S, Kaplan M. Kikuchi-Fujimoto disease: analysis of 244 cases. *Clin Rheumatol* 2007;26:50–4.
- [4] Asano S, Akaike Y, Muramatsu T, Wakaza H, Yoshida H, Kondou R, et al. Necrotizing lymphadenitis: a clinicopathological and immunohistochemical study of four familial cases and five recurrent cases. *Virchows Arch* 1991;418:215–23.
- [5] Atarashi K, Yoshimura N, Nodera H, Tsukimoto K, Beppu H, Kanayama M. Recurrent histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease) in an human T lymphotropic virus type 1 carrier. *Intern Med* 1996;35:821–5.
- [6] Ifeacho S, Aung T, Akinsola M. Kikuchi-Fujimoto disease: a case report and review of the literature. *Cases J* 2008;1:187.
- [7] Tanaka T, Ohmori M, Yasunaga S, Ohshima K, Kikuchi M, Sasazuki T. DNA typing of HLA class II genes (HLA-DR, -DQ and -DP) in Japanese patients with histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease). *Tissue Antigens* 1999;54:246–53.
- [8] 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;252:79–83.
- [9] Stasiuk A, Teschke S, Williams G, Seftel M. Kikuchi-Fujimoto disease: lymphadenopathy in siblings. *CMAJ* 2011;183:E58–60.