

· 临床研究 ·

Kikuchi-Fujimoto 病多模态超声特征探讨

李亚洲^{1,2}, 向 维², 叶新华^{1*}, 黄子慧², 刘 圣³, 王新方², 宋 雨², 张 毓²¹南京医科大学第一附属医院超声诊断科, 江苏 南京 210029; ²南京中医药大学附属南京市中西医结合医院超声科, 江苏 南京 210014; ³南京医科大学第一附属医院介入放射科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的:总结 Kikuchi-Fujimoto 病(Kikuchi-Fujimoto disease, KFD)多模态超声特征,探讨多模态超声对 KFD 的诊断价值。方法:回顾性分析 2017 年 1 月—2018 年 10 月南京市中西医结合医院收治的 36 例 KFD 患者的临床资料。检查模式包括常规二维超声(ultrasound, US)、彩色多普勒血流成像(color Doppler flow imaging, CDFI)、超声造影(contrast enhanced ultrasound, CEUS)、超声弹性成像(elastography imaging, EI)、三维超声重建(three-dimensional ultrasound, 3-DUS)等多模态超声检查形式。所有病例均经切除或穿刺活检病理证实。结果:①常规 US:36 例 KFD 中单侧颈部 30 例(其中单侧多枚多区域淋巴结肿大者 27 例), 双侧多发 6 例;3 例单发, 33 例多发;多广泛累及颈上、颈中、颈下或锁骨上淋巴结群(颈部 II、III、IV、V 区), 呈簇状分布或串珠状排列, 未见明显融合, 形态饱满, 少数为类圆形, 36 个淋巴结平均最大横径(T)(10.5 ± 4.1 mm); 平均最大纵径(L)(19.8 ± 7.1 mm); T/L 平均 0.70 ± 0.36 。其均有完整、清晰的边界回声, 其中 30 例周围组织水肿、回声增强(83.3%), 内部为不均匀低回声; 31 例可见淋巴门回声(86.1%), 5 例淋巴门结构显示不清或消失(13.9%)。②CDFI 及 CEUS: CDFI 显示 KFD 内部多为淋巴门型血流, 信号丰富。血流 Adler 分级 II~III 级, 阻力指数(resistive index, RI) 0.60 ± 0.08 , 搏动指数(pulsatility index, PI) 0.85 ± 0.12 。CEUS 成像模式下, 在增强动力学模式方面, 20 例为离心型增强, 13 例为弥漫型增强, 3 例不典型改变; 在增强的均匀性方面, 多为弥漫非均匀充盈型, 内可见小片状坏死组织无充盈区域。③EI: 36 例 KFD 病灶质地中等偏硬, 弹性应变率比值(elasticity strain ratio, ESR) 2.05 ± 0.78 ; ④3-DUS: KFD 内部可见粗细不等的网状条索样结构立体分布。结论: KFD 超声表现具有一定特征性, 多模态超声检查有助于全面把握 KFD 信息, 综合评价其相关特点, 具有较高临床应用价值。

[关键词] 淋巴结; Kikuchi-Fujimoto 病(组织细胞坏死性淋巴结炎); 多模态超声; 诊断**[中图分类号]** R445.1**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2019)09-1356-05**doi:** 10.7655/NYDXBNS20190920

Kikuchi-Fujimoto 病(Kikuchi-Fujimoto disease, KFD)是一种良性自限性疾病, 又称菊池病或组织细胞坏死性淋巴结炎(histiocytic necrotizing lymphadenitis, HNL)。KFD 主要累及颈部淋巴结。活检组织病理学可见含核碎屑的凝固性坏死灶; 针吸细胞学可见少许细胞碎屑, 部分组织细胞核形不规则, 胞浆中吞噬有碎片, 形成有特征性的具有诊断意义的“星月”细胞。其症状和体征常在 3 个月内消失, 有一定复发率(3.3%~17.1%)^[1], 临床一般只需对症支持, 通过及时确诊以避免过度治疗^[2]。超声检查作为首诊常用的无创影像学方法是其主要检查与诊断手段, 虽然 KFD 是一种自限性疾病, 临床关注的重点仍是其早期与 KFD 症状相似的淋巴结类相关疾病, 如淋巴结结核非坏死液化期、淋巴瘤、恶性肿

[基金项目] 南京市医学重点科技发展项目(ZKX16067); 南京市医学科技发展项目(YKX15172)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: yexh-0125@163.com

瘤转移淋巴结、急性淋巴结炎等, 进行准确鉴别, 可以避免临床后续不必要的处理, 同时提升超声医师在淋巴结检查过程中对 KFD 的警觉性与灵敏性。目前超声对 KFD 的研究报道仍然较少, 多为单中心散发研究, 既往研究认为 KFD 在部分超声影像的表现上具有一定特点^[3-7], 通过超声检查可为临床提示可疑 KFD, 对决定治疗方案具有重要意义, 但是 KFD 超声表现特征仍有待分析总结。本研究旨在探讨 KFD 多种超声成像模式的表现, 报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象

选取 2017 年 1 月—2018 年 10 月就诊于南京市中西医结合医院经常规超声(ultrasound, US)检查收治的 KFD 患者 36 例。其中男 5 例, 女 31 例, 患者年龄(29.5 ± 6.8)岁(16~48 岁)。患者皆因浅表淋巴结痛性或无痛性肿大、伴或不伴发热而就诊。其中

28例主诉颈部肿物短期内迅速增大,多发聚集成团,合并呼吸不适、吞咽不适者5例,合并声嘶者2例;8例患者无明显颈部疼痛。21例患者血常规检查显示有外周血白细胞计数下降、血沉增高,抗感染治疗临床症状无明显改善;另外有3例患者在就诊时均已确诊为系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE),相关免疫指标及免疫组化抗核抗体(anti-nuclear antibody, ANA)、抗双链DNA抗体(anti-double stranded DNA antibody, anti-ds-DNA)、分化抗原(cluster of differentiation, CD)163、CD68、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)等提示(弱)阳性。所有患者均经穿刺活检或切除后病理证实,从出现临床症状到确诊时间间隔7 d~5个月,平均(1.2 ± 1.2)个月。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

采用意大利百胜 MyLab Twice、德国 Siemens Acuson S3000、美国 GE-Volusion E8 彩色多普勒超声诊断仪,线阵高频探头及高频容积探头,探头频率6~18 MHz。造影剂为六氟化硫微泡(SonoVue, SF6)(Bracco公司,意大利),剂量1.2~2.4 mL,经肘静脉快速团注。

患者取仰卧位,充分暴露颈部,根据灰阶超声特征,识别出异常淋巴结。颈部超声中如果同一解

剖区域有多个异常淋巴结,则评估是否有融合现象;在判定淋巴结的回声水平时,与毗邻肌肉回声强度作对比;观察淋巴结的毗邻软组织是否出现肿胀或回声改变。36例患者皆选择横径最大的淋巴结进行重点评估,随后在体表进行标记以便于超声引导下穿刺活检。检查模式包括常规US、彩色多普勒血流成像(color Doppler flow imaging, CDFI)、超声造影(contrast enhanced ultrasound, CEUS)、超声弹性成像(elastography imaging, EI)、三维超声重建(three-dimensional ultrasound, 3-DUS)。所有患者行超声造影检查前和(或)穿刺活检前均签署知情同意书。

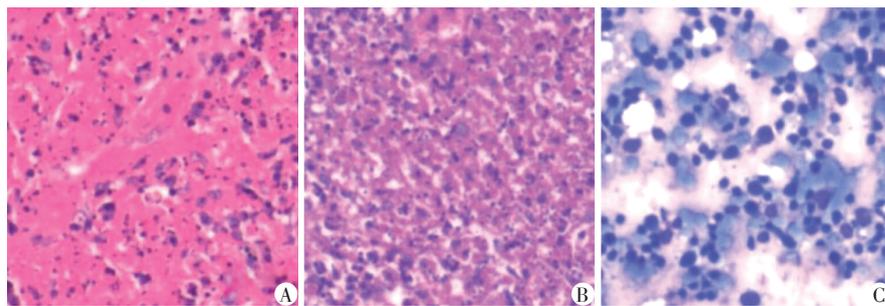
2 结果

2.1 病理检查结果

36例患者均经切除或超声引导下穿刺活检后病理诊断为KFD(图1)。

2.2 常规US检查结果

36例KFD,单侧颈部多枚多区域淋巴结肿大常见,其中单侧30例,双侧6例;3例单发,33例多发;多广泛累及颈上、颈中、颈下或锁骨上淋巴结群(颈部Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ区),呈簇状分布或串珠状排列,未见明显融合,形态饱满,少数为类圆形,36个淋巴结



A、B:淋巴结切除后病理活检;C:高频超声引导下淋巴结细针穿刺细胞学病理。

图1 病理检查结果(HE, ×400)

最大横径(T)6.5~16.8 mm,平均(10.5 ± 4.1)mm;最大纵径(L)10.2~30.3 mm,平均(19.8 ± 7.1)mm;T/L平均 0.70 ± 0.36 。其均有完整、清晰的边界回声,其中30例周围组织水肿、回声增强(83.3%);内部为低回声,光点较正常淋巴结稍粗,分布不均匀或欠均匀,未见明显钙化及液化区域;其中31例可见淋巴门回声(86.1%),5例淋巴门结构显示不清或消失(13.9%)(图2B~E)。

2.3 CDFI与CEUS检查结果

CDFI显示KFD内部多为淋巴门型血流,信号丰

富。血流Adler分级Ⅱ~Ⅲ级,阻力指数(resistive index, RI) 0.44~0.75,平均(0.60 ± 0.08);搏动指数(pulsatility index, PI) 0.70~1.12,平均(0.85 ± 0.12)(图2F)。CEUS成像模式下,在增强动力学模式方面,20例为离心型增强,13例为弥漫型增强,3例不典型改变;在增强的均匀性方面,多呈弥漫非均匀充盈型,内可见范围不等、数目不一的小点片状坏死组织未充盈区域(图2G)。

2.4 EI检查结果

KFD病灶质地均中等偏硬,与相邻胸锁乳突肌

或斜方肌比较弹性应变率比值(entire strain ratio, ESR)为1.09~3.01,平均为 2.05 ± 0.78 (图2C、D、H、I)。

2.5 3-DUS检查结果

KFD病灶界限清晰,包膜完整,内部回声多不均匀,良好显示冠状面结构,可见粗细不等的网状

条索样结构立体分布(图2E)。

3 讨论

KFD临床表现以发热、淋巴结肿痛、外周血白细胞下降及外表局部皮肤程度不等的隆起或微红

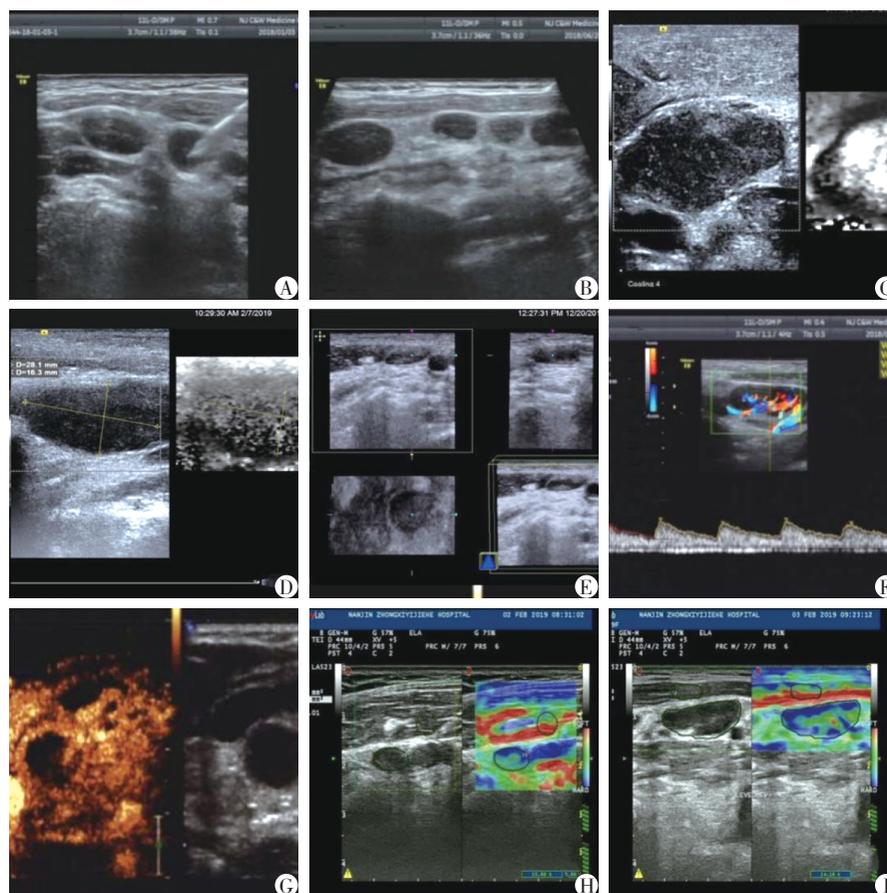


图2 超声检查结果
A: 超声引导下细针穿刺颈部淋巴结;B: KFD淋巴结排列呈串珠样,内部皮质均匀性增厚,淋巴门变窄或消失;C: KFD淋巴结界限清,内部淋巴门消失,光点粗、不均匀,弹性灰度成像黑白不均;D: KFD淋巴结内部淋巴门消失,弹性灰度成像示内部整体黑色为主;E: KFD淋巴结三维重建,冠状切面更好显示淋巴结边界及内部细小网状结构;F: KFD淋巴结丰富淋巴门型血流信号,Adler分级Ⅲ级,RI=0.62;G: KFD淋巴结超声造影呈离心型增强;H、I: KFD淋巴结弹性应力成像,内部以蓝绿色为主,淋巴结与前侧方、前方胸锁乳突肌比较计算ESR值。

改变为基本特征,多与病毒感和自身免疫反应失衡导致的自身免疫性疾病有关,有研究认为,东亚人群易罹患此病,从基因角度分析可能与东亚族群中广泛存在的人类白细胞抗原(HLA)的等位基因(HLA-DPA*01、HLA-DPB1*0202)有关^[8-9]。本病最初报道的是年轻女性患者,故而学者多认为女性发病率较高,在过往文献中可窥见一斑,本研究所纳入的小样本量亦显示KFD仍以女性患者为主(86.1%),然而最近1项病例研究报告男性及女性的发病率大致相当^[10],不过就KFD是否存在女性易感仍有待大样本研究、荟萃分析以及基因组学分析。1项针对244例KFD淋巴结的回顾分析^[11]与本中心

既往1项针对经病理证实的125例KFD的高频彩超分析^[6],均表明其受累淋巴结通常最大径<3 cm,且绝大多数淋巴门经高频彩超探查均能清晰显示,与本研究相符。KFD淋巴结中T细胞增生和凋亡,因凋亡不释放细胞内容酶体,故病灶无白细胞反应及其他炎性细胞浸润,内部结构破坏较轻微,可能是多数淋巴结能保持正常淋巴门的原因,但不可忽视的是,本研究尚有13.9%的淋巴门结构显示不清或消失,此为恶性征象之一。Youk等^[12]认为KFD淋巴结至少存在1个恶性征象,因此有必要应用CDFI、CEUS、EI以及3-DUS等手段进一步获取KFD多成像模式超声特征表现,以汇总信息强化诊断信心。

KFD的最终确诊需结合临床症状、体征及淋巴结病理学检查。组织病理学可见含核碎屑的凝固性坏死灶;针吸细胞学可见具有诊断意义的“星月”细胞;病理学检查具有特异性,是诊断本病的金标准。根据病情进展情况的不同分为增生、坏死及黄瘤3个时期。主要病理表现为病变累及淋巴结副皮质区,偶有皮质受累,可见大小不一、形态不规则的凝固性坏死灶,坏死灶中存在组织细胞、树突状细胞、免疫母细胞浸润,周围有核碎裂及嗜伊红的凋亡小体^[8,13-15]。KFD在早期需与症状与体征相似的淋巴结类相关疾病,如淋巴结结核非坏死液化期、淋巴瘤、恶性肿瘤转移淋巴结、结节病、急性淋巴结炎等在超声影像学表现上相鉴别,其典型超声表现已有相关研究^[5-6],值得注意的是本研究36例KFD中有3例患者在就诊时均已确诊为SLE,其淋巴结内部在常规US与3-DUS上均可见粗细不等的网状分布的条索样结构,特别是在三维冠状切面上,不仅能观察KFD淋巴结内部的边界构成与淋巴门分支走行情况,还可清晰辨别粗细不等的网状条索样结构立体分布。相关免疫指标及免疫组化(ANA、anti ds-DNA、CD163、CD68、MPO)均提示呈(弱)阳性改变。KFD可在SLE确诊之前、同时或之后发病,组织病理学研究提示出现基底细胞空泡变性的患者更易发展成为SLE,部分学者基于自身免疫功能失调假说机制认为,KFD是由于感染因子激活了淋巴结中的CD8⁺T细胞,诱导CD4⁺T细胞的凋亡,凋亡的淋巴细胞能够传递核抗原并能激活T细胞和B细胞的自身免疫机制,产生ANA引发机体过度免疫反应从而发病的推论,这种过度的免疫反应与SLE的发生类似,因此有学者认为KFD可能是SLE的一种特殊表现形式^[8,10,16],但以上这些假说目前尚无确切证据,有待进一步研究证实。

超声造影主要表现为离心性和弥漫性2种增强模式,在动力学模式方面,本研究20例为离心型增强,13例为弥漫型增强,3例不典型改变,与既往研究结果基本相似^[3,7]。在增强的均匀性方面,多为弥漫非均匀充盈型,内可见小片状组织坏死未充盈区域,符合文献报道的KFD淋巴细胞仅浸润小血管壁并不破坏血管腔,故而病灶很少大面积缺血坏死,其出入淋巴门的血管未被破坏,保持了正常血供模式,造影时可见造影剂自淋巴门向周边离心性灌注,有学者提出弥漫性增强是由于血管炎性扩张引起流速加快^[17-18]。笔者认为该模式可能是由于非坏死区的血管代偿性扩张而使流量增多,导致造影剂

瞬间灌注而呈弥漫性增强。这两种增强模式均符合良性淋巴结造影特点,为淋巴门血管结构存在或增粗的体现,亦符合此病凋亡的病理学机制改变。另外,本研究中有3例因呈不典型改变(环状增强)而误诊为淋巴结结核,后经高频彩超引导穿刺后经病理证实为KFD而避免了不必要的治疗。

EI技术是近年发展起来的超声新技术,基于“良性肿瘤较软、恶性肿瘤较硬”的基本理论,超声弹性成像图像评分及ESR有助于良恶性淋巴结的鉴别诊断。本研究表明36例KFD病灶质地均中等偏硬,ESR为1.09~3.01,平均 2.05 ± 0.78 ,说明使用ESR诊断KFD有一定价值,可弥补常规US的不足。KFD病灶淋巴结质地均中等偏硬,外科医生术中触诊也反馈病灶淋巴结质地较硬,反映了该方法对KFD这类带有恶性征象的良性自限性疾病,其判读具有一定假阳性,灵敏度低于特异度,笔者认为弹性分级作为一种相对成熟的定量参数分析技术,仍应紧密结合淋巴结内部与周围的回声、血流信息、RI与能量成像综合评估以进一步提高诊断效能。

本研究不足之处:①本研究属于单中心小样本回顾性研究,并且没有纳入年龄16岁以下的青少年儿童病例;②选择的病灶均以多发病灶中横径较大者进行观察和测量,该病灶能否代表患者的典型表现,能否代表患者淋巴结病变的整体情况,这些都需要思考;③部分测值的可重复性欠佳,如淋巴结血管如何选取存在争议,压力对RI、PI测值也有影响,另外弹性测值的可重复性也欠佳,病灶与周边肌肉组织的距离、个体肌肉自身的硬度信息不等均有可能影响相关研究。

KFD作为自限性疾病,如何在早-中期与淋巴结结核非坏死液化期及淋巴瘤、恶性肿瘤转移淋巴结准确鉴别一直是临床工作所关注的焦点与难点,相关工作本中心正在深入研究。目前国内超声影像领域对KFD的研究仍集中在小病例个案,随着EI、CEUS与3-DUS在临床超声工作中的逐渐普及与开展,可进一步深入研究。综上,应用多模态超声检查有助于全面把握KFD疾病的超声影像信息,综合评价其相关超声影像特点,结合相关临床资料,可对KFD做出较为准确而可靠的定性、定位诊断,具有较高的临床应用价值。

[参考文献]

- [1] Blewitt RW, Kumar SN, Abraham JS. Recurrence of Kikuchi's lymphadenitis after 12 years [J]. J Clin Pathol, 2000, 53(2): 157-158

- [2] Bosch X, Guilbert A, Miquel R, et al. Enigmatic Kikuchi-Fujimoto disease: a comprehensive review [J]. *Am J Clin Pathol*, 2004, 122(1): 141-152
- [3] 周春, 周建桥, 詹维伟, 等. Kikuchi-Fujimoto病的超声与病理对照研究[J]. *中华超声影像学杂志*, 2007, 16(11): 982-985
- [4] 周伟, 周建桥, 周春, 等. 超声评估 Kikuchi-Fujimoto 病患者的浅表淋巴结[J]. *中国医学影像技术*, 2012, 28(7): 1303-1306
- [5] 王新方, 叶新华, 洪练青, 等. Kikuchi-Fujimoto病超声诊断价值探讨[J]. *医学影像学杂志*, 2011, 21(8): 1258-1260
- [6] 王新方, 叶新华, 孟凡荣, 等. Kikuchi-Fujimoto病高频超声诊断研究[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2013, 33(11): 1620-1622
- [7] 于天琢, 郑哲岚. 超声造影在 Kikuchi-Fujimoto 病的应用价值[J]. *中国超声医学杂志*, 2017, 33(12): 1112-1114
- [8] Dumas G, Prendki V, Haroche J, et al. Kikuchi-Fujimoto disease retrospective study of 91 cases and review of the literature[J]. *Medicine*, 2014, 93(24): 372-382
- [9] Tariq H, Gaduputi V, Rafiq A, et al. The enigmatic Kikuchi-Fujimoto disease: a cases report and review. [J]. *Case Rep Hematol*, 2014, 4: 648, 136
- [10] Fiorella ML, Gelardi M, Marzullo A, et al. Kikuchi-Fujimoto disease: an uncommon cases of neck swelling [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2017, 274(3): 1761-1764
- [11] Vu D, Reddy S, Day L, et al. Kikuchi-Fujimoto disease: unusual presentation of rare disease [J]. *Clin Pract*, 2015, 6(1): 828
- [12] Youk JH, Kim EK, Ko KH, et al. Sonographic features of axillary lymphadenopathy caused by Kikuchi disease [J]. *J Ultrasound Med*, 2008, 27(6): 847-853
- [13] Pepe F, Disma S, Teodoro C, et al. Kikuchi-Fujimoto disease: a clinicopathologic update [J]. *Pathologica*, 2016, 108(3): 120-129
- [14] Nishiwaki M, Hagiya H, Kamiya T. Kikuchi-Fujimoto disease complicated with reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Acta Med Okayama*, 2016, 70(5): 383-388
- [15] 严友德, 刑益平. 组织细胞坏死性淋巴结炎临床分析 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2014, 34(11): 1592-1594
- [16] Sopena B, Rivera A, Chamorro A, et al. Clinical association between Kikuchi's disease and systemic lupus erythematosus: A systematic literature review [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2017, 47(1): 46-52
- [17] 栗翠英, 巩海燕, 凌立君, 等. 超声造影联合常规超声检查在乳腺病变中的诊断价值[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(12): 1800-1805
- [18] 江虹虹, 李安华. 肿瘤血管生成与超声造影成像相关性研究进展[J]. *中国医学影像技术*, 2007, 23(3): 466-468

[收稿日期] 2019-01-07

(上接第 1344 页)

- 平探讨[J]. *中国卫生检验杂志*, 2017, 27(11): 1580-1581
- [16] Chun RF, Hernandez I, Pereira R, et al. Differential responses to vitamin D2 and vitamin D3 are associated with variations in free 25-hydroxyvitamin D [J]. *Endocrinology*, 2016, 157(9): 3420-3430
- [17] Sommer I, Griebler U, Kien C, et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Geriatr*, 2017, 17(16): 1471-1479
- [18] Lee P, Nair P, Eisman JA, et al. Vitamin D deficiency in the intensive care unit: an invisible accomplice to morbidity and mortality? [J]. *Intensive Care Med*, 2009, 35(12): 2028-2032
- [19] Osmancevic A, Gillstedt M, Landin-Wilhelmsen K, et al. Size of the exposed body surface area, skin erythema and body mass index predict skin production of vitamin D [J]. *J Photochem Photobiol B*, 2015, 149(2): 224-229
- [20] Moromizato T, Litonjua AA, Braun AB, et al. Association of low serum 25-hydroxy vitamin D levels and sepsis in the critically ill [J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(1): 97-107

[收稿日期] 2018-12-26