

ENFERMEDAD DE KIKUCHI FUJIMOTO

MARIQUENA CORRAL, INÉS HUERGO, MARINA ALIANAK, FLORENCIA STAFFIERI†,
ANA FAINBERG, FERNANDO STAFFIERI

Concurrencia de Clínica Médica, Sanatorio Americano, Rosario, Santa Fe

Resumen La enfermedad de Kikuchi Fujimoto o linfadenitis histiocitaria necrotizante es una afección benigna, autolimitada, de etiología desconocida y poco frecuente. Se presenta el caso de una mujer de 16 años sin antecedentes de jerarquía que consulta por fiebre y adenopatías cervicales. En el examen físico se constata paciente febril (38.5 °C) con adenopatías cervicales múltiples, bilaterales, duro-elásticas; orofaringe congestiva y esplenomegalia leve sin otros hallazgos patológicos de jerarquía. El laboratorio evidencia pancitopenia y elevación de la velocidad de eritrosedimentación, de la $\beta 2$ microglobulina, las transaminasas y la lacticodehidrogenasa. Se efectúan múltiples investigaciones serológicas que resultan negativas, excepto la de inmunoglobulina G para parvovirus, positiva. En la tomografía axial computarizada de cabeza, cuello, tórax, abdomen y pelvis se observan adenomegalias laterocervicales bilaterales, de 15 mm las de mayor tamaño, y axilares bilaterales de menos de 10 mm de diámetro; pequeñas condensaciones pulmonares basales posteriores con derrame pleural leve, esplenomegalia leve homogénea, escaso líquido libre en cavidad abdominal en el fondo de saco de Douglas. Se trata con ampicilina/sulbactam asociado a doxiciclina por posibles infecciones respiratoria y ginecológica. La paciente evoluciona con persistencia de los síntomas. Se realiza biopsia ganglionar que evidencia morfología compatible con enfermedad de Kikuchi Fujimoto. Se inicia tratamiento con prednisona con mejoría clínica y de los exámenes de laboratorio. La enfermedad de Kikuchi Fujimoto es probablemente subinformada y subdiagnosticada debido al bajo índice de sospecha. Al estar más informados, los médicos clínicos podrían investigar y diagnosticar los casos que hoy posiblemente no se detectan.

Palabras clave: enfermedad de Kikuchi Fujimoto, linfadenitis histiocitaria necrotizante, fiebre, adenopatías cervicales

Abstract *Kikuchi-Fujimoto disease.* Kikuchi-Fujimoto disease or histiocytic necrotizing lymphadenitis is a rare, benign, self-limited condition of unknown etiology. A 16-year-old woman with no relevant clinical history seeks medical attention for fever and cervical adenopathies. In a physical examination the patient is found to be febrile (38.5 °C) with multiple bilateral, hard-elastic cervical adenopathies, congestive oropharynx and mild splenomegaly with no other relevant pathological findings. The laboratory examination shows signs of pancytopenia and an increase in the erythrocyte sedimentation rate, $\beta 2$ -microglobulin, transaminases and lactate dehydrogenase. Several serological tests are carried out with negative results except for immunoglobulin G for parvovirus, which is positive. A computerized axial tomography scan of head, neck, thorax, abdomen and pelvis shows bilateral lateral cervical adenomegalies (the largest with a size of 15 mm) and bilateral axillary adenomegalies of less than 10 mm in diameter; small basal lung condensations with mild pleural effusion, mild homogeneous splenomegaly, and a small amount of free fluid in the abdominal cavity at the bottom of the Douglas *cul-de-sac*. Possible respiratory and gynecological infections are treated with ampicillin/subactam together with doxycycline. The patient progresses with persistence of the symptoms. A lymph node biopsy is then performed, revealing a morphology compatible with Kikuchi-Fujimoto disease. Treatment with prednisone is initiated with a clinical and laboratory improvement in the patient's condition. Kikuchi-Fujimoto disease is probably under-reported and under-diagnosed due to the low index of suspicion. Greater awareness of this illness would result in clinicians arriving at this diagnosis more often.

Key words: Kikuchi-Fujimoto disease, histiocytic necrotizing lymphadenitis, fever, cervical adenopathies

La enfermedad de Kikuchi Fujimoto (EKF) es un proceso benigno, autolimitado, de etiología desconocida, que

ocurre con mayor frecuencia en mujeres jóvenes. Suele iniciarse con adenopatías cervicales, acompañadas, o no, de fiebre. Su diagnóstico solo se confirma con biopsia del ganglio linfático, en la que se encuentra una hiperplasia reactiva con focos bien circunscriptos de necrosis paracortical con abundantes detritus celulares, rodeados por un infiltrado inflamatorio de linfocitos CD4+, histiocitos CD68 y algunos inmunoblastos, con escasa presencia de polimorfonucleares neutrófilos y células plasmáticas¹.

Recibido: 13-I-2011

Aceptado: 18-XI-2011

Dirección postal: Dra. Mariquena Corral, Sanatorio Americano S.A.,
Riöja 1541, 2000 Rosario, Santa Fe, Argentina
Fax (54-0341) 4202500 e-mail: mariquenacorral@hotmail.com
†Falleció el 12/7/2011

A continuación se describe un caso clínico, ya que ésta es una enfermedad poco frecuente.

Caso clínico

Mujer de 16 años, sin antecedentes patológicos de importancia, consulta por cuadro de cinco días de evolución caracterizado por fiebre, adenopatías cervicales múltiples, acompañado por odinofagia y mialgias generalizadas. Un día antes consulta a un servicio de emergencias que le indica oseltamivir por sospecha de gripe A (H1N1), completando cinco días de tratamiento. Al examen físico de ingreso se constata mal estado general, adenopatías laterocervicales de 15 a 20 mm, duro-elásticas, móviles, dolorosas, y adenopatías axilares con similares características; orofaringe congestiva. En abdomen se evidencia esplenomegalia de 4 cm por debajo del reborde costal.

En los exámenes de laboratorio se aprecia anemia, leucopenia, plaquetopenia, aumento de la velocidad de eritrosedimentación (VES), así como lactodeshidrogenasa (LDH), β 2 microglobulina y transaminasas elevadas. Se solicita estudio serológico para toxoplasma, sífilis, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, HIV, sarampión, virus de hepatitis A, B y C, reacción de Huddleson, hemocultivos y pruebas inmunológicas; los resultados fueron todos negativos; excepto el de inmunoglobulina G para parvovirus que resultó positiva.

Por ecografía abdominopelviana se objetiva ligera esplenomegalia homogénea. La tomografía axial computarizada (TAC) de cuello confirma la presencia de adenomegalias latero-cervicales bilaterales superiores, de predominio derecho, observándose los ganglios de tamaño aumentado (15 mm). La TAC de tórax, abdomen y pelvis muestra ganglios axilares bilaterales que no superan los 10 mm de diámetro, pequeñas condensaciones basales posteriores con derrame pleural leve a predominio izquierdo, esplenomegalia leve, homogénea, con escaso líquido libre en cavidad abdominal a nivel del fondo de saco de Douglas (FSD).

Durante la internación evoluciona con fiebre persistente, a la que se agrega tos seca, por lo que se indica, por posible foco infeccioso respiratorio, tratamiento con ampicilina/sulbactam asociado a claritromicina.

En el transcurso de la internación desarrolla *rash* macular, eritematoso, no pruriginoso, no descamativo, en tronco y miembros, que no desaparece con la vitropresión.

Por presentar prurito vaginal sumado a la observación de líquido libre en el FSD se rota empíricamente el plan antibiótico a doxiciclina, resguardando foco por probable infección ginecológica.

Por falta de mejoría clínica y carencia de un diagnóstico certero, ante la fuerte sospecha de estar frente a una enfermedad oncohematológica, se realiza punción para biopsia de médula ósea, la que resulta normal a la microscopía, con examen microbiológico de aspirado negativo, marcación inmunológica sin evidencias de clonalidad y estudio cromosómico en donde no se evidencian anomalías numéricas ni estructurales. También se realiza biopsia ganglionar, por linfadenectomía cervical izquierda, bajo anestesia local más neuroleptoanalgesia, a través de incisión en cara lateral izquierda de cuello, se diseccionan ganglios linfáticos en cadena, cuyo examen microscópico muestra intensa hiperplasia inespecífica ganglionar con predominio parafolicular asociada a histiocitosis sinusal, con examen microbiológico y tinción de Ziehl Neelsen negativos.

Frente a estudios no concluyentes, con firme sospecha de enfermedad hematológica y transcurridos catorce días de internación, se externa a la paciente indicando naproxeno y

plan antibiótico con doxiciclina a completar; obteniendo una buena respuesta clínica, la fiebre desaparece en los días sucesivos con mejoría del estado general aunque con persistencia de las adenopatías. Se decide completar estudios en forma ambulatoria.

A los dieciséis días reingresa por fiebre de 48 horas de evolución asociada a mialgias generalizadas, dos días después de haberse reducido la dosis de naproxeno y finalizado el tratamiento con doxiciclina.

Los hallazgos del examen físico y de laboratorio no aportaron cambios, exceptuado una mejoría de la leucopenia y anemia, con plaquetas normales.

Debido a la persistencia del cuadro se resuelve practicar una nueva biopsia quirúrgica de las adenomegalias cervicales, bajo anestesia general, por videotoracoscopia modificada de cuello, con exposición de celdas yugulares media y alta. Se realiza resección de tejido célelo-ganglionar en forma completa, y se advierte una arquitectura ganglionar marcadamente alterada por la presencia de extensas zonas de necrosis eosinofílica, con fragmentación nuclear asociada a imágenes de picnosis y apoptosis. Las zonas de necrosis están rodeadas por linfocitos activados, histiocitos y células plasmocitoides, acompañados de proliferación vascular reactiva y congestiva. Se identifican escasos folículos linfocitos remanentes. No se observan granulomas, ni leucocitos polimorfonucleares o eosinófilos. Este cuadro microscópico avaló el diagnóstico de EKF (Figs. 1 y 2). Se inicia tratamiento con prednisona, con lo cual la paciente exhibe una favorable evolución clínica. Actualmente se está disminuyendo progresivamente la dosis, sin signos ni síntomas de recaída.

Discusión

La EKF fue inicialmente descrita en el sudeste de Asia, en mujeres jóvenes, afectando principalmente ganglios linfáticos cervicales. Hoy se han notificado casos en pacientes de distintas edades, sexo y etnias, con afección de diferentes sitios anatómicos, nodales y extranodales^{1,2}.

Su etiología es desconocida, se cree que podrían estar involucrados factores infecciosos e inmunológicos¹⁻³. Entre otros se mencionan: factores físico-químicos, infecciosos -*Yersinia enterocolitica*, *Toxoplasma gondii*⁴, parvovirus B 19^{2,5}, citomegalovirus, virus de Epstein Barr, virus herpes simple, virus del linfoma T humano, virus hepatitis B, virus herpes humano 6, parainfluenza⁴, autoinmunes -lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedad de Still del adulto- y neoplásicos.

Clínicamente se presenta con adenopatías, principalmente cervicales, que pueden ser dolorosas y en un 30-50% de los casos se acompañan de fiebre. El compromiso extranodal es menos frecuente, algunos presentan hepatoesplenomegalia y en pocos casos se observan manifestaciones cutáneas tipo *rash* eritematoso o papular en la mitad superior del cuerpo, sobre todo en región facial, a nivel malar y con menor frecuencia nódulos subcutáneos profundos en tronco y extremidades^{2,6}. En raras ocasiones se describen manifestaciones multisistémicas^{2,7,8}.

En el laboratorio, lo más característico es la leucopenia con neutropenia. También se puede encontrar trombocito-

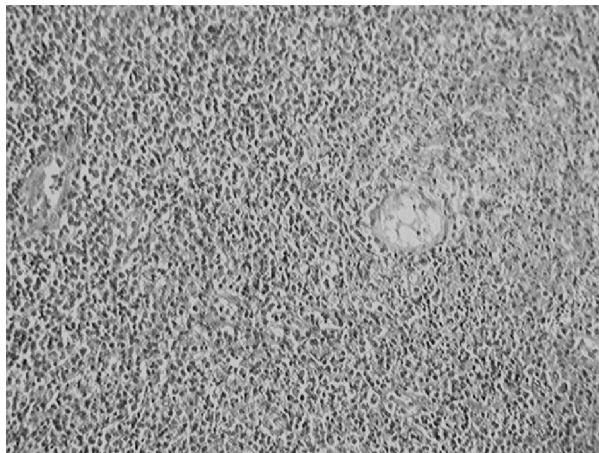


Fig. 1.- H&E- 100x: Sector de necrosis eosinofílica de contornos imprecisos, en el que se aprecian restos de un vaso en necrobiosis. Se observa la periferia del sector de necrosis, con fragmentación nuclear (cariorrexis) y reacción linfohistiocitaria; no se observa infiltrado de polinucleares.

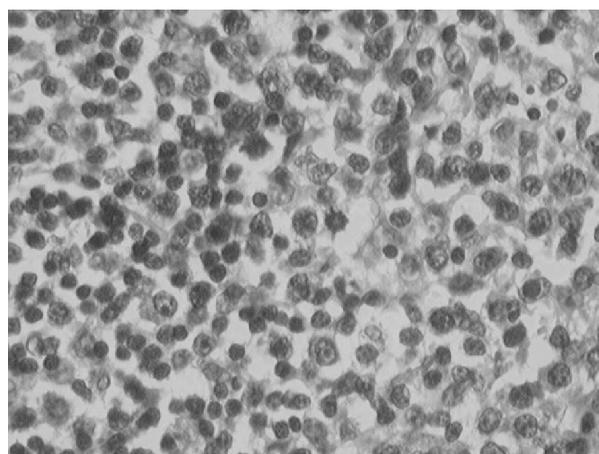


Fig. 2.- H&E- 400x: Sector vecino a zona de necrosis, con infiltración de linfocitos activados, histiocitos y células plasmocitoides.

penia, VES, LDH y proteína C reactiva aumentadas. Otro hallazgo de laboratorio es un aumento progresivo de la β_2 -microglobulina³.

La búsqueda de factores inmunológicos es negativa², pero a todo paciente con diagnóstico de EKF se lo debe controlar periódicamente por varios años para detectar posible evolución a LES. Se han notificado casos en donde la EKF ha precedido el diagnóstico clínico e inmunológico de LES entre tres y catorce meses^{2,4,9}, y otros en donde Kikuchi se asocia al síndrome antifosfolípido³ y enfermedad de Still del adulto.

Respecto a las serologías virales, éstas suelen ser negativas, aunque el parvovirus B19 se ha implicado en la patogenia de la EKF^{2,5}.

Su diagnóstico solo se confirma con los hallazgos histopatológicos de los ganglios afectados que muestran hiperplasia de las áreas paracortical y folicular. Se destacan focos en los que se entremezclan histiocitos, linfocitos, monocitos plasmocitoides con restos nucleares y celulares acidófilos, inmunoblastos, células plasmáticas y eosinófilos, con ausencia de infiltrado polimorfonuclear¹⁰.

Dentro de los diagnósticos diferenciales hay que considerar al linfoma, las enfermedades autoinmunes y las linfadenopatías infecciosas, siendo el mayor problema encontrar la diferenciación histopatológica entre enfermedad de Kikuchi y linfoma no Hodgkin⁴ y también con el LES.

En cuanto a evolución y pronóstico, es de curso benigno habitualmente, pero se describen recurrencias⁸ para las cuales existen factores predictores: fiebre, tos y fatiga, con compromiso extranodal como forma de presentación, así como un período sintomático largo y la asociación con enfermedades reumatológicas. El test de fluorescencia para factor antinuclear (FAN) positivo podría ser de utilidad para predecir recurrencia¹¹.

Existen comunicaciones de desenlaces fatales de EKF con hallazgos anatomopatológicos compatibles con LES, lo que sugiere una vinculación importante entre estas dos enfermedades⁷.

No hay un tratamiento específico, a la fecha, para la EKF, pero se han observado beneficios significativos con el uso de corticoides (prednisona) en casos de falta de respuesta al tratamiento sintomático con aspirina u otro AINE después de dos semanas, en caso de recurrencia o a pedido del paciente para reincorporarse laboralmente con una pronta mejoría sintomática^{12,13}.

En casos con grave compromiso del estado general los pacientes se beneficiarían con terapia inmunosupresiva intensiva (pulsos de metilprednisolona, ciclofosfamida) administrada en forma temprana⁷.

Nuestra paciente, recordamos, presentó un cuadro muy característico con adenopatías cervicales y axilares dolorosas, acompañadas de fiebre, leve esplenomegalia y *rash*. En el hemograma se evidenció leucopenia con neutropenia y trombocitopenia, acompañado de VES, LDH y proteína C reactiva elevadas, y un aumento de la microglobulina B2 en coincidencia con lo descrito en la literatura. El laboratorio inmunológico fue negativo para FAN, factor reumatoideo, anti ADN, Rose Ragan (RR). El complemento, el dosaje de inmunoglobulinas y el proteinograma por electroforesis fueron normales. Se detectó Inmunoglobulina G positiva para parvovirus, el cual se describe como implicado en la patogenia de la EKF.

Se realizó tratamiento con prednisona, con mejoría clínica y del laboratorio. Actualmente se está disminuyendo progresivamente la dosis, sin signos ni síntomas de recaída.

La EKF es probablemente subinformada y subdiagnosticada debido al bajo índice de sospecha, estar más alerta permitiría posiblemente arribar a este diagnóstico con mayor frecuencia.

Agradecimientos: Se agradece especialmente al Dr. Ariel Enrique Naves, cuyo valioso aporte fotográfico y anatomopatológico fue fundamental para la presentación de este trabajo.

Conflictos de interés: no existen conflictos financieros o personales que hayan influenciado nuestro trabajo.

Bibliografía

1. Montejo M, Lekerika N, Astigarraga I, et al. Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto: estudio de cuatro casos. *An Med Interna* 2009; 23: 173-5.
2. Onciu M, Medeiros LJ. Kikuchi-Fujimoto lymphadenitis. *Adv Anat Pathol* 2003; 10: 204-11.
3. Papaioannou G, Speletas M, Kalousti V, Pavlitou-Tsiontsi A. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease) associated with antiphospholipid syndrome: case report and literature review. *Ann Hematol* 2002; 81: 732-5.
4. 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.
5. Zhang WP, Wang JH, Wang WQ, et al. An association between parvovirus B19 and Kikuchi-Fujimoto disease. *Viral Immunol* 2007; 20: 421-8.
6. Kim KJ, Jee MS, Chang SE, et al. Kikuchi-Fujimoto disease with papulopustular skin manifestations. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28: 142-4.
7. Quintás-Cardama A, Fraga M, Cozzi SN, Caparrini A, Maceiras F, Forteza J. Fatal Kikuchi-Fujimoto disease: the lupus connection. *Ann Hematol* 2003; 82: 186-8.
8. 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.
9. Rao GS, Vohra D, Kuruvilla M. Is Kikuchi-Fujimoto disease a manifestation of systemic lupus erythematosus? *Int J Dermatol* 2006; 45: 454-6.
10. Malbrán A, Mejía R, Elsner B. Linfadenitis necrotizante de Kikuchi-Fujimoto. Presentación de dos casos. *Medicina (B Aires)* 2000; 60: 947-50.
11. Song JY, Lee J, Park DW, et al. Clinical outcome and predictive factors of recurrence among patients with Kikuchi's disease. *Int J Infect Diseases* 2009; 13: 322-6.
12. Jang YJ, Park KH, Seok HJ. Management of Kikuchi's disease using glucocorticoid. *J Laring Otol* 2000; 114: 709-11.
13. Kumar TS, Scott JX, Agarwal I, Danda D. Management of Kikuchi disease using glucocorticoids. *J Clin Rheumatol* 2006; 12: 47.

As a technology, the book is like a hammer. That is to say, it is perfect: a tool ideally suited to its task. Hammers can be tweaked and varied but will never go obsolete. Even when builders pound nails by the thousand with pneumatic nail guns, every household needs a hammer. Likewise, the bicycle is alive and well. It was invented in a world without automobiles, and for speed and range it was quickly surpassed by motorcycles and all kinds of powered scooters. But there is nothing quaint about bicycles. They outsell cars.

Como tecnología, el libro es como un martillo. Esto es decir, es perfecto: una herramienta idealmente adecuada para su tarea. Los martillos pueden modificarse y variar, pero nunca serán obsoletos. Aun cuando los constructores claven millares de clavos a con pistolas neumáticas, en cada casa se necesita un martillo. De la misma manera, la bicicleta esta viva y sana. Se inventó en un mundo sin automóviles, y por su velocidad y alcance fue rápidamente superada por las motocicletas y toda clase de ciclomotores. Pero no hay nada extraño en las bicicletas. Se venden más que los automóviles.

James Gleick

How to publish without perishing. The New York Times. November 30, 2008. En: <http://www.nytimes.com/2008/11/30/opinion/30gleick.html>; consultado el 14-4-11