

Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto: Revisión de cuatro casos

PASTOR CUBILLO MD, RUEDA CIDA, CAMPOS FERNÁNDEZ C, CALVO CATALÁ J, GONZÁLEZ-CRUZ CERVELLERA MI
Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo - Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Correspondencia: Javier Calvo Catalá - Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo - Consorcio Hospital General Universitario de Valencia - Avenida Tres Cruces, 2 - 46014 Valencia

✉ calvo_jav@gva.es

RESUMEN

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto o linfadenitis histiocítica necrotizante fue descrita en 1972 en mujeres asiáticas. Es una entidad poco frecuente, benigna, autolimitada, febril y se caracteriza por la existencia de compromiso inflamatorio ganglionar.

Presentamos cuatro casos de pacientes con edades entre 17 y 31

años que consultaron por síndrome febril de larga evolución y adenopatías de predominio cervical. Las exploraciones realizadas, permitieron descartar la etiología infecciosa, tumoral y autoinmune. La biopsia ganglionar fue necesaria y decisiva para confirmar el diagnóstico.

Palabras clave: Kikuchi-Fujimoto, linfadenitis necrotizante, síndrome febril, adenopatías.

INTRODUCCION

La Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto (EKF), afecta mayoritariamente a mujeres jóvenes con múltiples adenopatía de localización fundamentalmente cervical y asociadas en más de la mitad de los casos a fiebre. Aunque la etiología es aún desconocida, se ha asociado a un compromiso viral o autoinmune¹⁻³.

Presenta un patrón histológico caracterizado por compromiso de linfocitos T, focos necróticos paracorticales y marcada proliferación de histiocitos y macrófagos, con ausencia de neutrófilos. El diagnóstico diferencial se realiza fundamentalmente con linfadenitis infecciosa (incluyendo la tuberculosis), lupus eritematoso sistémico (LES) y linfomas³⁻⁶. La evolución es benigna, con resolución del cuadro habitualmente en dos o tres meses, precisando exclusivamente tratamiento sintomático. Excepcionalmente se han descrito recurrencias a largo plazo^{4,7}.

CASOS CLINICOS

Caso 1. Mujer de 25 años que ingresa en nuestro servicio por cuadro febril de 15 días de evolución de hasta 38,5°, acompañándose de afectación de estado general, escalofríos, sudoración nocturna, mialgias y astenia.

Natural de Nigeria, residente en España desde hace tres años y con fiebre tifoidea en la infancia como único antecedente de interés.

En la exploración, presenta febrícula y evidenciamos adenopatías cervicales, retroauriculares, supraclaviculares e inguinales, dolorosas y móviles, de unos 3 cm. Hepatomegalia de 2 cm, dolorosa a la palpación, sin esplenomegalia.

En la analítica realizada, destaca anemia microcítica (9.3 gr de hemoglobina) y una leve leucopenia (3.700), con velocidad de sedimentación (VS) de 75 mm a la primera hora. Elevación de transaminasas (valor doble de normalidad) y de lactato deshidrogenada (LDH) y β 2 micro-

globulina. Fueron normales la coagulación y el proteinograma. Los hemocultivos, autoanticuerpos, serologías víricas, Mantoux y estudio de parásitos (incluida Leishmania), fueron negativos.

En la tomografía axial computerizada (TAC) cérvico-toraco-abdominal sólo se objetivaron adenopatías axilares e inguinales y hepatomegalia, coincidiendo con los datos de la exploración.

Biopsia de médula ósea normal. Se realiza una biopsia ganglionar que concluye el diagnóstico de EKF.

Dada de alta con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), quedó afebril en una semana y al revisar a la paciente a los 30 días, habían desaparecido las adenopatías.

Caso 2. Mujer de 17 años, remitida a la policlínica de reumatología tras presentar tres episodios autolimitados de fiebre y adenopatías cervicales en los últimos 6 meses. En la consulta constata-

mos adenopatías de 3-4 cm en ángulo mandibular izquierdo, dolorosas, duras y móviles.

Analíticamente tan sólo se objetivó una elevación de la VS (86 mm en la primera hora) y de la β 2 microglobulina. El hemograma, la coagulación y el proteinograma resultaron normales. Los hemocultivos, serologías, Mantoux, autoanticuerpos y los hemoparásitos fueron negativos. El estudio de la médula ósea fue normal. En la TAC, se observaron adenopatías laterocervicales bilaterales. No hepatoesplenomegalia. El estudio histológico de las adenopatías mandibulares, evidenció focos de necrosis paracortical rodeados de agregado de histiocitos.

Tras 45 días de tratamiento con AINEs, la paciente está asintomática y sin adenopatías, normalizando la VS (13 mm).

Caso 3. Mujer de 22 años que remite su médico de familia a la consulta de reumatología por fiebre (menor de 38°) con artromialgias, astenia y anorexia de un mes de evolución. En sus antecedentes personales tan sólo destacaba un episodio autolimitado de febrícula de varias semanas en el año previo. A la exploración física encontramos una adenopatía axilar derecha desplazable, algo dolorosa, de 3 cm de diámetro.

Analíticamente, anemia macrocítica con 10.2gr de Hb, elevación de la velocidad de VS (67 mm) y LDH. La coagulación y el proteinograma fueron normales. Los hemocultivos, serologías, Mantoux y hemoparásitos fueron negativos. Se objetivaron unos títulos de anticuerpos antinucleares (ANA) de 1/320 con negatividad ENA. Complemento y factor B normales. En la TAC, se detectan adenopatías axilares derechas, hepato-esplenomegalia homogénea y múltiples adenopatías retroperitoneales, esplénicas e inguinales. El estudio de médula ósea fue normal.

Aunque la elevación de los anticuerpos antinucleares a títulos bajos hizo sospechar una patología inmunológica fue la biopsia de la adenopatía axilar la que finalmente llegó al diagnóstico de EKF. En posteriores controles, los ANA fueron negativos.

Se inició tratamiento con antiinflamatorios, manteniéndolo durante 80 días, con mejoría paulatina hasta desaparición de los síntomas.

Caso 4. Varón de 31 años estudiado en Reumatología por cuadro febril inferior a 38°, de 3 meses de evolución, que se acompañaba de afectación de estado general y artralgiás sin artritis.

En el estudio analítico, evidenciamos aumento de VS (93mm) con anemia hipocroma microcítica (Hb 10.6). Normalidad de GOT y GPT con GGTP 125.

Evidentes adenopatías cervicales y axilares de 1.5-2cm. Hepatoesplenomegalia dolorosa de 2-3 cm. El estudio histológico confirmó el diagnóstico de EK. La evolución fue benigna, tratándose con AINEs y quedando el paciente asintomático a los 10 días de tratamiento.

RESULTADOS

Se describen cuatro pacientes, tres mujeres y un hombre, con edades comprendidas entre 17 y 31 años. Todos ellos presentaban cuadro febril y adenopatías. Las adenopatías cervicales fueron las más frecuentes (75%). En tres pacientes (75%) existía hepatomegalia, coincidiendo con esplenomegalia en dos de los casos.

En los cuatro casos existía una importante elevación de la VS. Solo en un paciente existía positividad de ANA, siendo negativas las determinaciones del resto de autoanticuerpos. Realizamos un seguimiento analítico de esta paciente, ante la relación de la EKF con procesos autoinmunes. En todos los casos descartamos patología infecciosa y tumoral. La biopsia de las adenopatías nos permitió el diagnóstico de los cuatro casos y todos tuvieron una buena respuesta al tratamiento con AINEs. Han transcurrido al menos 2 años desde el diagnóstico del último caso y no hemos detectado ninguna recurrencia.

DISCUSIÓN

La EKF es un proceso benigno del sistema linfático. Su incidencia y prevalencia son desconocidas. Predomina en mujeres (2-3/1) menores de 40 años,

coincidiendo con nuestra casuística (3 mujeres y un hombre y con edades comprendidas entre 17 y 31 años). Su etiología es probablemente vírica, posiblemente por una respuesta inmunológica anormal desencadenada por estímulos infecciosos y/o ambientales.

La patogenia de la enfermedad no está completamente dilucidada, postulándose que sea una enfermedad autoinmune, similar al lupus eritematoso, gatillada por un virus que infecta y transforma a los linfocitos, o una reacción hiperimmune de células T e histiocitos activados por un patógeno no identificado que induce una degeneración celular y necrosis ganglionar, lo que estaría apoyada por la descripción de pacientes que desarrollan una enfermedad autoinmune tiempo después de ser diagnosticada de EKF^{6,8,9}.

En nuestra experiencia el único caso que presentó títulos bajos de anticuerpos antinucleares, los negativizó posteriormente y hasta la fecha (2 años de evolución), no ha desarrollado ninguna patología autoinmune.

Los estudios serológicos no han demostrado un agente etiológico infeccioso, aunque hay asociación con *Yersinia enterocolitica*, Epstein-Barr persistente, parvovirus, *Brucella*, *Bartonella henselae*, citomegalovirus, toxoplasmosis y especialmente por cuadro clínico e histológico con tuberculosis^{10,11}. En los cuatro casos que hemos presentado, se descartó etiología infecciosa.

También se ha observado un cambio en la relación de linfocitos T CD4/CD8 después del primer mes de evolución, con predominio inicial de CD8 para más tarde predominar los CD4.

Suele debutar como linfadenopatía cervical y/o supraclavicular, única o múltiple, de 1-3 cm, consistencia firme y a veces dolorosa. Tres de nuestros pacientes (75%), presentaron adenopatías cervicales, presentando además afectación en otras localizaciones.

La fiebre es el síntoma sistémico más frecuente, presentándose en nuestros cuatro casos. Suele acompañarse de más síntomas generales: pérdida de peso, anorexia, sudoración nocturna, mialgias, etc. Se

describe la existencia de hepatoesplenomegalia en un 10% de pacientes, si bien nosotros la hemos constatado en un 75%.

Ninguno de nuestros enfermos tuvo afectación cutánea, que puede aparecer en un 30% de casos: máculas, pápulas o eritema urticarial. Se han descrito casos con compromiso neurológico, meningitis aséptica o ataxia cerebelar¹², que tampoco hemos podido constatar.

Toda esta sintomatología nos obliga a valorar la existencia de procesos autoinmunes o infecciosos, antes de llegar al diagnóstico histológico de EKF.

Analíticamente podemos encontrar datos tan inespecíficos cómo: anemia (presente en nuestros cuatro pacientes), leucopenia (en uno de nuestros pacientes), linfocitosis y linfocitos atípicos (en ninguno de nuestros enfermos), VS elevada (en los cuatro casos), aumento de la LDH (en dos de nuestros pacientes), con valores incluso de 1000 U/l, e hipertransaminasemia leve.

Nuestros cuatro casos, asociaban fiebre y adenopatías, que se localizaron en la región cervical en tres de ellos, pero en todos se objetivó afectación ganglionar en distintas localizaciones. Tres de los pacientes, presentaban hepatomegalia (una con hipertransaminasemia). No se evidenciaron lesiones cutáneas ni compromiso neurológico.

El diagnóstico está basado en la histología ganglionar y tiene cuatro características diferenciales: necrosis focal predominantemente de la región paracortical con abundante cariorrexis; agregados de células mononucleares atípicas, como histiocitos, monocitos e inmunoblastos, alrededor de la zona de necrosis; ausencia de neutrófilos y escasez de células plasmáticas e integridad de la cápsula ganglionar^{4,7,8,13}.

El diagnóstico diferencial incluye otras causas de linfadenitis necrotizante, ya sea infecciosa (tuberculosis, toxoplasmosis, virales o enfermedad por arañazo de gato), autoinmune como el lupus erite-

matoso o enfermedad de Kawasaki, y especialmente maligna como el linfoma Hodgkin o no Hodgkin¹⁴.

A nuestras tres pacientes, se les realizó el estudio inicial de cualquier cuadro febril y adenopático, incluyendo: hemocultivos, serologías, autoanticuerpos, estudio de parásitos, Mantoux y proteínograma. Biopsiamos la médula ósea para descartar proceso linfoproliferativo y Leishmaniasis. Mediante TAC, completamos el estudio y localizamos los órganos afectados. En los cuatro casos, la biopsia ganglionar confirmó el diagnóstico de EKF, apareciendo focos de necrosis paracortical rodeados de agregado de histiocitos.

No hay tratamiento específico, siendo efectivos los antiinflamatorios no esteroideos en casos sintomáticos o corticoides en casos de hiperpirexia y compromiso meníngeo o neurológico severo⁽³⁾.

La EKF tiene buen pronóstico, generalmente con resolución espontánea en 1-4 meses y con recurrencias excepcionales^(3,7). Sólo se han descrito casos aislados de curso fatal en inmunodeprimidos (15-17).

En los cuatro casos presentados se resolvió la clínica tanto sistémica como ganglionar en menos de dos meses y precisaron tan sólo tratamiento sintomático con AINEs. En nuestro segundo caso los tres episodios previos de fiebre y adenopatías referidos por la paciente podrían considerarse recurrencias.

Es importante incluir la EKF como diagnóstico diferencial de linfadenitis persistente o síndrome febril de etiología desconocida, siendo imprescindible la biopsia ganglionar. No obstante, el despistaje de procesos autoinmunes, infecciosos y neoplasias, será fundamental por su mayor prevalencia.

BIBLIOGRAFIA

1.- Norris AH, Krasinskas AM, Salhany K, et al: Kikuchi-Fujimoto disease: A benign cause of fever and lymphadenopathy. *Am J Med* 1996; 171: 401-405.

2.- Dylewski J, Berry G, Pham-Dang H: An unusual cause of cervical lymphadenitis: Kikuchi-Fujimoto disease. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 823-825.

3.- Gutiérrez-Castro M, De León-Bojorge B., Cuesta-Mejías T., et al. Kikuchi-Fujimoto disease (histiocytic necrotizing lymphadenopathy) clinicopathologic and immunohistochemical study of 14 cases and its differential diagnosis with other reactive and neoplastic necrotizing lymphadenopathies. *Rev Mex Reumat* 2004; 19 (4): 297-300

4.- Smith KG, Becker GJ, Busmanis I: Recurrent Kikuchi's disease. *Lancet* 1992; 340: 124.

5.- Kikuchi M: Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytosis. *Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi* 1972; 35: 379-380.

6.- Fujimoto Y, Kosima Y, Yamaguchi K: Cervical subacute necrotizing lymphadenitis. A new clinicopathologic agent. *Naika* 1972; 20: 920-927.

7.- Blewitt RW, Kumar SN, Abraham JS: Recurrence of Kikuchi's lymphadenitis after 12 years. *J Clin Pathol* 2000; 53: 157-158.

8.- Tumiati B, Bellelli A, Portioli I et al. Kikuchi's disease in systemic lupus erythematosus: an independent or dependent event? *Clin Rheumatol* 1991; 10: 90-93.

9.- Martínez-Vázquez C, Hughes G, Bordon J, et al. Histiocytic necrotizing lymphadenitis, Kikuchi-Fujimoto's Disease, associated with systemic lupus erythematosus, *Q J Med* 1997;90:531-533.

10.- Stéphan JL, Jeannoel P, Chanzon J, Gentil-Perret A: Epstein-Barr virus-associated Kikuchi disease in two children. *J Ped Hematol Oncol* 2001; 23: 240-243.

11.- Rodríguez J, Martín M, Báez J, Gil J: Kikuchi-Fujimoto necrotizing lymphadenitis associated with brucellosis. *Sangre* 1992; 37: 201-204.

12.- Debley J, Rozansky D, Miller M, et al: Histiocytic necrotizing lymphadenitis with autoimmune phenomena and meningitis in a 14 year-old girl. *Pediatrics* 1996; 98: 130-132.

13.- Morales A, García Tamayo J, Hernández C. Enfermedad de Kikuchi Fujimoto: Estudio histológico e inmunohistoquímico de cinco casos. *Vitae: Academia Biomédica Digital*, ISSN 1317-987X, N°. 18, 2004

14.- Chamulak GA, Brynes RK, Nathwani BN. Kikuchi-Fujimoto disease mimicking malignant lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 514-523.

15.- Quintas-Cardama A, Fraga M, Cozzi S, et al. Fatal Kikuchi-Fujimoto disease, *Ann Hematol* 2003;82:186-188.

16.- Chan JK, Wong KC, Ng CS. A fatal case of multicentric Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Cancer* 1989;63:1856-1862.

17.- 19. Huh J, Kang GH, Gong G, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpes virus in Kikuchi's disease. *Hum Pathol* 1998; 29:1091-1096.